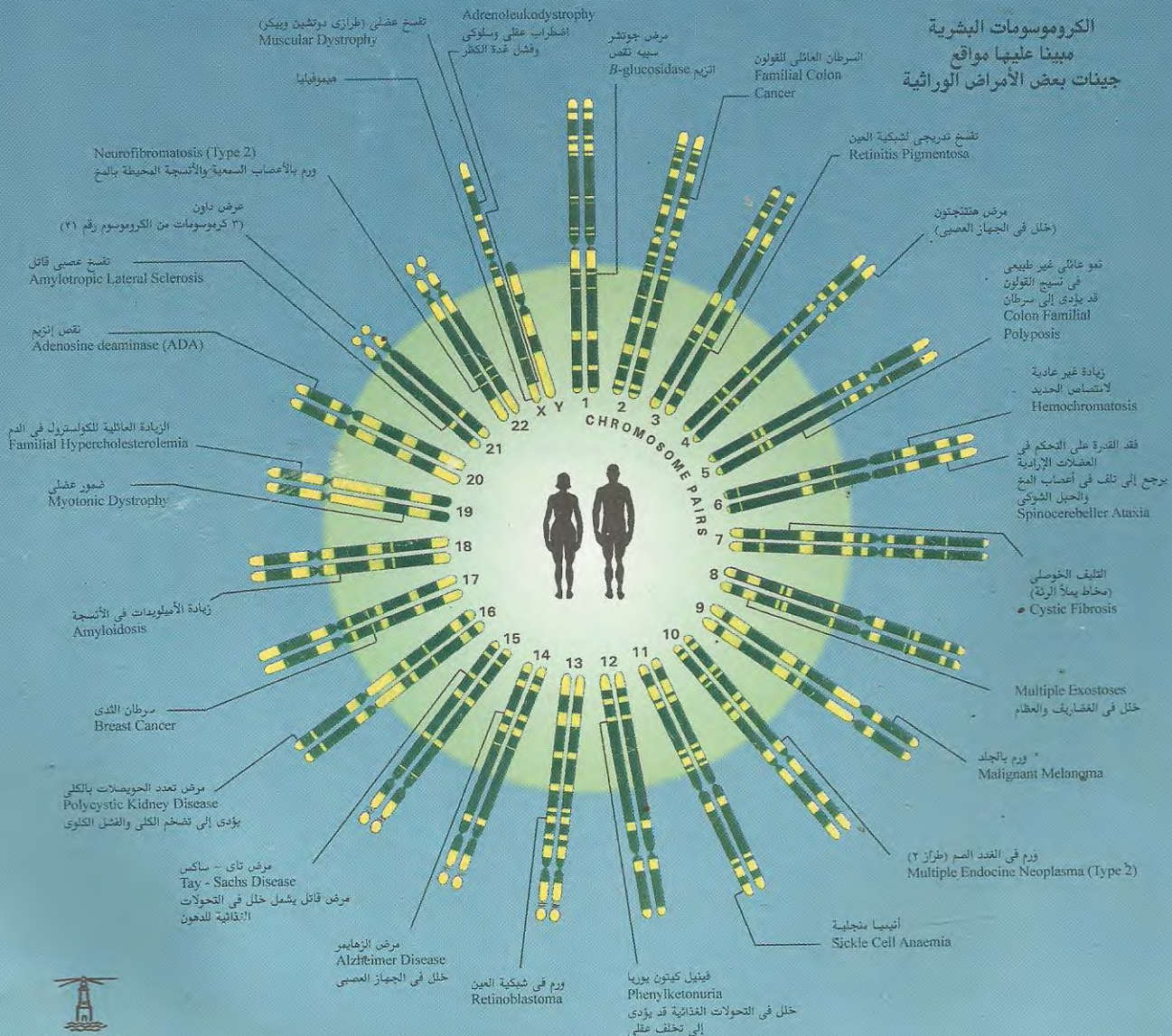


دكتور منير على الجنزوري

# الجينات وبيولوجيا الأمراض الوراثية





مع تحيات د. سلام حسين الهلالي

[salamalhelali@yahoo.com](mailto:salamalhelali@yahoo.com)

<https://www.facebook.com/salam.alhelali>

[https://www.researchgate.net/profile/Salam\\_Alhelali?ev=hdr\\_xprf](https://www.researchgate.net/profile/Salam_Alhelali?ev=hdr_xprf)

**07807137614**



### مقدمة

تعد الأمراض الوراثية جزءاً هاماً من علم الوراثة، وتلعب دوراً مهماً في فهمنا لآليات الوراثة وعملها. تتسبب هذه الأمراض في حدوث تغييرات في المادة الوراثية، مما يؤدي إلى ظهور أعراض مختلفة. يمكن التعرف على هذه الأمراض من خلال الفحوصات الجينية، مما يساعد في التشخيص المبكر واتخاذ التدابير الوقائية المناسبة. هذا المجال من العلم يتطور بسرعة، مما يوفر المزيد من الخيارات العلاجية للمصابين بهذه الأمراض.

# الجينات وبيولوجيا الأمراض الوراثية

تأليف

**الدكتور منير علي الجنزوري**  
أستاذ بيولوجيا الخلية  
كلية العلوم - جامعة عين شمس



الدكتور منير علي الجنزوري



دار المعارف  
75 - 77 شارع مصر - القاهرة  
تلفون: ٧٧٧٧٧٧ - ٧٧٧٧٧٧

بطاقة الغرسة  
إعداد الهيئة المصرية العامة لدار الكتب والوثائق القومية  
إدارة الشؤون الفنية

الجزوى، منير على .  
الجينات وبيولوجيا الأمراض الوراثية .  
تأليف : منير على الجزوى .  
القاهرة : دار المعارف ، ٢٠٠٨ .  
٢٠٨ ص : ٣٠ سم .  
تكملة ٧ - ٧١٣٦ - ٠٢ - ٩٧٧ - ٩٧٨  
١- الأمراض الوراثية .  
٢- الوراثة - خصائص .  
أ. العنوان .

ديوى ٦١٦.٠٤٢

رقم الإيداع ٢٠٠٨/٤١٩٧ ١/٢٠٠٧/٥٧

تصميم الغلاف:  
الفنان : شريف رضا

الناشر : دار المعارف - ١١١٩ كورنيش النيل - القاهرة - ج. م. ع  
هاتف: ٢٥٧٧٧٠٧٧ - فاكس: ٢٥٧٤٤٩٩٩ E-mail: maaref@idsc.net.eg



## مقدمة

حققت العلوم البيولوجية ثورة في المعلومات منذ بداية النصف الثاني من القرن العشرين انعكست على كثير من التطبيقات الزراعية والطبية. وتلقى الأمراض الوراثية عظيم الاهتمام في المجتمع الطبي ولدى المثقفين والعموم على السواء لما تسببه من تأثير سلبي على المصاب وأسرته وأيضاً على المجتمع وكذلك للانطباع العام باستحالة علاجها. وقد فتحت الإنجازات العلمية الحديثة في مجال الجينوم البشري والجينات البشرية أبواب الأمل أمام التعامل مع الأمراض الوراثية التي تصيب الإنسان للتخفيف من أثارها السلبية. وقد أدى تفهم آلية عمل الجينات إلى تقدم واضح في مجال كشف العلاقة بين المادة الوراثية والمرض الوراثي، كما أدى التقدم في التقنيات المعملية - والتي سنشير إلى بعضها في الفصل الخامس - إلى تقدم في طرق تشخيص الأمراض الوراثية، وقد ساعدت بحوث الجينات على انطلاق تقنية (العلاج بالجينات)<sup>(١)</sup> لعدد محدود من الأمراض الوراثية وحقق بعضها النجاح، ولكن لازال الطريق طويلاً حتى يمكن السيطرة على هذه الأمراض التي كثير ما أشاعت اليأس والقنوط بين الأسر. وقد يرث الطفل المرض الوراثي عن أبويه أو عن أحدهما أو عن أجداده، كما قد ينشأ المرض عن طفرة في المادة الوراثية للطفل ذاته تسبب له مرضاً وراثياً لم يظهر قط في أي من أقاربه.. وسوف يتناول الفصل الثالث من هذا الكتاب الطرز المختلفة من الطفرات وآليات حدوثها وتداعياتها.

ويهدف هذا الكتاب إلى نشر الثقافة العلمية في هذا المجال آملاً أن يجد فيه القارئ العادي والمهتمون بالعلوم البيولوجية النفع والفائدة. كما يستهدف الكتاب نشر ثقافة العمل على الحد من شيوع الأمراض الوراثية كلما أمكن ذلك.

إن المعايير التي حكمت هذا الكتاب هي أن يكون باللغة العربية بشكل أساسي وبمنهج متدرج متكامل وفق أحدث المعلومات العلمية وبلغة علمية سليمة ودقيقة وميسرة مع الحرص على عرض الأسس العلمية لطرز الخلل التي تقف خلف الأمراض الوراثية.

ويعتبر (فيكتور مكوسك) *Victor Mckusick* (شكل ١) الأستاذ بجامعة جونز هوبكنز *John Hopkins*



(شكل ١)  
(فيكتور مكوسك)  
مؤسس علم الوراثة الطبية

*University* مؤسس علم الوراثة الطبية *medical genetics*. ولنا أن ندرك قدر النمو المتسارع لمعلوماتنا حول الأمراض الوراثية التي تصيب الإنسان إذا علمنا أن (مكوسك) قام في عام ١٩٦٦ بحصر هذه الأمراض في كتاب ألفه بعنوان *Mendelian Inheritance in Man*، بلغ عددها حوالي ١٥٠٠ مرض. وفي الطبعة الحادية عشرة لهذا الكتاب ارتفع رقم الحصر حتى وصل إلى حوالي تسعة آلاف مرض. ومما يذكر أن (مكوسك) حصل على جائزة (مؤسسة لاسكر) *Lasker Foundation* في عام ١٩٩٧.

ويحفظ لنا سجل علاج الأمراض الوراثية مأساة الطفل ديفيد *David* ومأساة الشاب جيسى *Jesse Gelsinger*. أما الطفل (ديفيد) فقد ولد في عام ١٩٧١ مصاباً بخلل في جين معين يؤدي إلى نقص في إنزيم اسمه أدينوزين دي أمينيز *adenosine deaminase* يؤدي إلى فشل في الجهاز المناعي مما جعل الطفل

(١) راجع كتاب (العلاج بالجينات) وكتاب (نحن والعلوم البيولوجية في مطلع القرن الحادي والعشرين) للمؤلف - إصدار دار المعارف.

(ديفيد) فريسة للميكروبات ويعرف هذا المرض باسم نقص المناعة المركب الشديد (Severe Combined Immunodeficiency Disease (SCID) واضطر الأطباء إزاء ذلك إلى حفظ (ديفيد) داخل عباءة بلاستيكية ذات هواء معقم (شكل ٢). وفي محاولة جريئة من الأطباء قاموا في عام ١٩٨٣ بنقل نخاع عظم له من أخته استهدافا لجعل جسمه يكون خلايا مناعية سليمة. إلا أن القدر لم يمهلته حيث أصيب (ديفيد) بسرطان الدم قبل أن ينشط جهازه المناعة مما أدى بحياته في عام ١٩٨٤.



(شكل ٢) الطفل ديفيد المصاب بالمرض المناعي SCID داخل عباءة بلاستيكية قبل وفاته

وتجرى الأيام وتتوالى بحوث العلماء وتثمر عما يعرف باسم العلاج بالجينات. ونأتى إلى قصة الشاب (جيسى جلستجر) (شكل ٣) الذي كان يعيش في أريزونا بالولايات المتحدة الأمريكية، فقد كان هذا الشاب يعاني من خلل في أحد جيناته أدى إلى نقص إنزيم اسمه (أورنيثين ترانس كارب أميليز) *ornithine transcarbamylase* وفي معهد العلاج الجيني البشري *Institute for Human Gene Therapy* بجامعة بنسلفانيا قام العلماء بتجربة العلاج بالجينات على هذا الشاب إلا أن الشاب توفي بعد أربعة أيام من معالجته بهذه التقنية! وكان ذلك في خريف عام ١٩٩٩. وقد هزت هذه الحادثة الأوساط العلمية والطبية في الولايات المتحدة.



(شكل ٣)  
الشاب (جيسى  
جلستجر) توفي  
بعد علاج جيناته  
في عام ١٩٩٩

إلا أن تاريخ علاج الأمراض الوراثية يسجل لنا ما حدث عند ظهر يوم ١٤ سبتمبر ١٩٩٠ عندما نجحت أول تجربة للعلاج بالجينات لطفلة في الولايات المتحدة الأمريكية عمرها أربع سنوات وتدعى (أشانتى دي سيلفا) *Ashanti de Silva* كانت مصابة بمرض الطفل ديفيد الذي سبقت الإشارة إليه. وقد أجريت التجربة بنجاح مرة ثانية في مطلع عام ١٩٩١ على طفلة عمرها ٩ سنوات مصابة بالمرض نفسه وتدعى سنثيا *Cynthia* (شكل ٤).



(شكل ٤) الطفلتان أشانتى وستنيا بعد نجاح علاج جيناتهما في عامي ١٩٩٠ ، ١٩٩١

وفي أبريل عام ٢٠٠٠ أعلن في فرنسا عن نجاح العلاج بالجينات لطفلين عمرهما ٨ ، ١١ شهرا بطراز معين من المرض المعروف باسم نقص المناعة المركب الشديد (Severe Combined Immunodeficiency Disease (SCID) الذي سبقت الإشارة إليه.

وكان الاهتمام بالكشف عن جينوم عدد من الكائنات قد حقق أول إنجازاته في عام ١٩٧٧، واستمر هذا الاتجاه مع عدد من الكائنات منها الإنسان.. وكان من ضمن أهداف هذه الدراسات المتعلقة بالجينوم حماية الإنسان من بعض الأمراض الناتجة عن الإصابة بالكائنات الممرضة من فيروسات وبكتيريا وديدان وكذا التحكم في الجينات البشرية التي تسبب للإنسان أمراضاً وراثية.

ومما يذكر أن التجمع الدولي للكشف عن تتابعات الجينوم البشري *International Human Genome Sequencing Consortium* قام بنشر النتائج المبدئية للمشروع في العدد ٤٠٩ من مجلة *Nature* على الصفحات من ٨٦٠ - ٩٢١.



كما قام العالم الشهير كريج فنتر J. C. Venter وزملاؤه بنشر النتائج التي توصلوا إليها في العدد ٢٩١ من مجلة Science على الصفحات من ١٣٠٤ - ١٣٥١.

وقد شهد يوم الاثنين ٢٦ يونيو ٢٠٠٠ حدثاً تاريخياً حيث أعلن الرئيس الأمريكى بيل كلينتون من مقره فى البيت الأبيض، وتونى بيلير رئيس الوزراء البريطانى من مقره فى (١٠) داوننج سترىت عبر الأقمار الصناعية التوصل إلى كشف الجينوم البشرى.

ويوضح الجدول الآتى أسماء عدد من الكائنات التي تم الكشف عن جينوم كل منها وحجم الجينوم فى كل منها وستة الكشف.

Genome sequenced	Year	Genome Size	Comment
Bacteriophage X174	1977	5.38 kb	
Plasmid pBR322	1979	4.3 kb	First plasmid sequenced
Bacteriophage λ	1982	48.3 kb	
Epstein-Barr virus	1984	172 kb	
Yeast chromosome III	1992	315 kb	First chromosome sequenced
<i>Haemophilus influenzae</i>	1995	1.8 Mb	First genome of cellular organism sequenced
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	1996	12 Mb	First eukaryotic genome sequenced
<i>Caenorhabditis elegans</i>	1998	97 Mb	First genome of multicellular organism sequenced
<i>Drosophila melanogaster</i>	2000	165 Mb	
<i>Arabidopsis thaliana</i>	2000	125 Mb	First plant genome sequenced
<i>Homo sapiens</i>	2001	3000 Mb	First mammalian genome sequenced
Rice ( <i>Oryza sativa</i> )	2002	430 Mb	First crop genome sequenced
Pufferfish ( <i>Fugu rubripes</i> )	2002	400 Mb	Smallest known vertebrate genome
Mouse ( <i>Mus musculus</i> )	2002 /3	2700 Mb	Closest model organism to man

ومنذ الكشف عن الجينوم البشرى والآمال معقودة على أن تساعد الدراسات على الجينات البشرية فى مزيد من التعرف على الجينات المرتبطة بالأمراض الوراثية تمهيداً لاتخاذ طرق العلاج والوقاية الناجعة.

وكان قد صدر فى عام ١٩٩٧ مطبوعة عن المركز الاقليمي لهيئة الصحة العالمية بالاسكندرية بعنوان (تعامل المجتمعات مع طرز الخلل الوراثية والخلقية) *Community Control of Genetic and Congenital Disorders* تأليف *Alwan A. and Modell, B.* كذلك نشر هذان المؤلفان بحثاً فى عام ٢٠٠٣ فى العدد الرابع لمجلة *Nature Review genetics* على الصفحات ٦١ - ٦٨ بعنوان (توصيات حول إدخال الخدمات الوراثية فى الدول النامية) *Recommendations for Introducing Genetics Services in Developing Countries*

وقد أصدرت مطبعة جامعة أكسفورد فى نيويورك كتاباً فى عام ١٩٩٧ عن (الاضطرابات الوراثية بين التجمعات السكانية العربية) *Genetic Disorders Among Arab Populations* قام بتحريره *Teebi, A.S. and Farag, T.I.*

وفى العدد رقم ٦٠ لعام ٢٠٠١ من المجلة العلمية *Clinical Genetics* على الصفحات ٨٩ - ٩٨ نشر *Bittles, A.H.* بحثاً عن (زواج الأقارب وتداعياته الوراثية الإكلينيكية) *Consanguinity and its Relevance to Clinical Genetics*

وتلقى الأمراض الوراثية اهتماماً كبيراً لدى الجهات الطبية والبحثية فى مصر، أذكر من ذلك المؤتمر الدولى الذى أقامته وحدة الوراثة البشرية فى طب عين شمس فى الفترة من ٣٠ مارس إلى ٤ أبريل عام ١٩٧٨ وشارك فيه عدد (٢) الاسم العنى للكائن الحي يتكون من كلمتين الأولى هى اسم الجنس والثانية هى اسم النوع، وهما تكتبان بحروف إبتائية مائلة، على أن يكتب أول حرف من اسم الجنس *capital* وباقي الحروف *small*.

كبير من علماء الولايات المتحدة الأمريكية وبريطانيا وفرنسا والنرويج وإيطاليا والمكسيك والسويد وأستراليا واليونان واليابان وبلجيكا وصدر عنه ثلاثة مجلدات ضخمة. كذلك أذكر الندوة التي أقامتها شعبة الوراثة البشرية في المركز القومي للبحوث في ٥ مارس ٢٠٠٥ حول الأمراض الوراثية في مصر.

وقد خصص الفصل السادس من هذا الكتاب لعرض الأسس العلمية لعدد من الطرز المختلفة من الأمراض الوراثية التي قد تصيب الإنسان وآليات حدوث هذه الأمراض. وقد وجدت أن الأمر يستلزم في البداية التعريف بالمادة الوراثية. ومن هنا فقد خصصت الفصلين الأول والثاني كتمهيد منطقي يلقي الضوء على طبيعة المادة الوراثية وآلية توريثها من الآباء إلى الأبناء، وتم تخصيص الفصل الخامس - كما سبق القول - للتعريف بالطرق المعملية رفيعة المستوى التي يتم بها التعامل مع المادة الوراثية في المعامل لتحقيق أهداف تطبيقية معينة، أما الفصل الرابع فقد خصص لأحد التراكيب الخلوية الهامة - وهي الميتوكوندريا - للتعريف بكيفية أداؤها لوظيفتها من الناحية البيوكيميائية وكذا للتعريف بمادتها الوراثية التي تؤدي وظائف هامة خاصة أن الميتوكوندريا هي التركيب الخلوي الوحيد - عدا النواة بالطبع - الذي يحتوي على مادة الوراثة، كما إنها هي مولدة الطاقة اللازمة للعمليات الحيوية بالجسم.

وقد زود الكتاب في عدد محدود من موضوعاته بجداول تشتمل على مصطلحات علمية بالإنجليزية لمن يريد الاستزادة، ولم تجر ترجمة لها خوفا من ألا تعطى الترجمة الدلالة العلمية المناظرة.

ومن المؤكد أن توفير الوسائل المعملية لتطبيق الطرق الحديثة التي تساعد على تشخيص الأمراض الوراثية، وكذا اتخاذ وسائل منع شيوع هذه الأمراض، بالإضافة إلى أساليب التعامل مع الحالات المرضية هي محاور ضرورية في تناول مشكلة الأمراض الوراثية. وسوف يتناول الفصل السابع من هذا الكتاب بعضا من هذه المحاور.

## دكتور منير على الجنزوري



## الفصل الأول

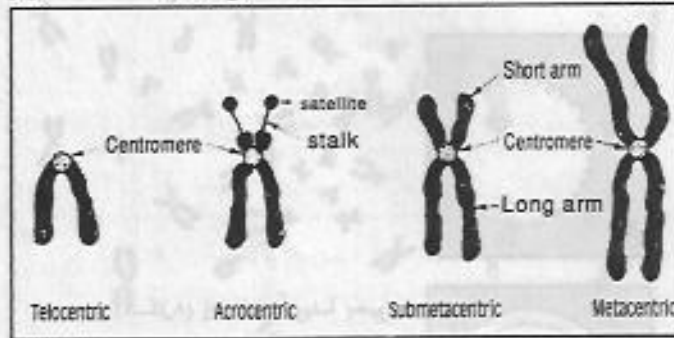
### الكروموسومات والمادة الوراثية



توجد خلايانا على نمطين هما الخلايا الجسمية المكونة لأعضاء الجسم مثل خلايا الجلد أو خلايا الكبد أو خلايا الدم البيضاء، ونمط آخر من الخلايا هو الخلايا التناسلية ويقصد بها الحيوانات المنوية والبويضات. وتتكون الطرز المختلفة من الخلايا من مادة البروتوبلازم Protoplasm وتحاط الخلية بغشاء خلوي Cell membrane. ويوضح شكل (هـ، أ) صب ملون رسماً لخلية جسمية. وتحتوي الخلية على جسم محدد كروي الشكل تقريبا هو النواة التي تحتوي على مادة الكروموسومات التي تتكون أساسا من المادة الوراثية DNA. وتحاط النواة بالسيتوبلازم الذي يحتوي على عدد من العضيات والمكونات منها الميتوكوندريا.

وتحتوي كل خلية - ما عدا خلايا الدم الحمراء الناضجة - على المادة الوراثية في صورة أجسام عصوية الشكل هي الكروموسومات. وتظهر (شكله أ) قطاع في خلية كما تبدو بالمجهر الإلكتروني هذه الكروموسومات كأوضح ما يكون أثناء عملية الانقسام الخلوي. أما الخلية في المرحلة ما بين الانقسامات المتتالية لها فتوصف بأنها في المرحلة البينية Interphase، وفيها يختفي الشكل العصوي للكروموسومات، حيث تتفكك مادتها لتكون خيوطا رقيقة، وتكون مادة الكروموسومات في هذه الحالة جسما كرويا الشكل في الأغلب، يحاط بغشاءين ويعرف باسم النواة Nucleus. ومن الناحية الكيميائية تتكون مادة الكروموسوم من الحمض النووي DNA، ومن مواد بروتينية هستونية Histones بالإضافة إلى بروتينات غير هستونية non-histone proteins ويتميز كل كائن حي بعدد ثابت من الكروموسومات في خلاياه الجسمية وأشكال ثابتة مميزة لهذه الكروموسومات. وعدد الكروموسومات في الخلايا الجسمية للإنسان هو 46، وتتراوح أطوالها بين 4، 6 ميكرومتر.

وعند تكاثر الخلايا الجسمية فإن مادة الكروموسومات بها تتضاعف قبيل الانقسام حتى تضمن أن كل خلية من الخليتين الناتجتين عن الانقسام ستحتوي على عدد الكروموسومات المميز والثابت لهذا الكائن الحي. ويعرف هذا الطراز من الانقسام بأنه انقسام غير مباشر mitosis.



ويوضح الفحص المجهرى أن كل كروموسوم يتكون من جسمين عصويين متوازيين بجانب بعضهما يسمى كل منهما «كروماتيد» chromatid، ويتصل كروماتيدي كل كروموسوم عند نقطة تعرف باسم سنترومير centromere. ويمكن تصنيف الكروموسومات على حسب موقع سنترومير إلى أربعة طرز (شكل 6):

- كروموسوم متساوي الذراعين metacentric، وفيه يكون سنترومير عند المركز وبذلك يكون ذراعا الكروموسوم متساويين.

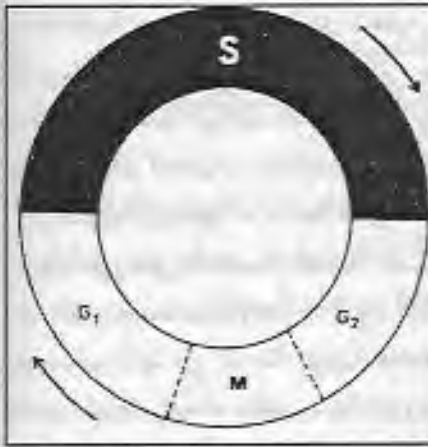
– كروموسوم غير متساوي الذراعين Submetcentric، وفيه يكون السنترومير أقرب إلى أحد طرفيه من الطرف الآخر، وبذلك يكون ذراعا الكروموسوم غير متساويين.

– كروموسوم قمي السنترومير acrocentric، وفيه يكون السنترومير قريباً جداً من أحد طرفيه، وقد يرتبط هذا الطرف بجسم كروي صغير يعرف باسم النجم Satellite وذلك عن طريق خيط رفيع يعرف باسم Stalk.

– كروموسوم ذبلي السنترومير Telocentric وفيه يكون السنترومير عند طرف الكروموسوم. ولا يوجد هذا النمط في كروموسومات الإنسان.

وفي الواقع فإن الخلية الجسمية تمر بدورات توصف كل منها بأنها دورة خلوية Cell Cycle (شكل ٧). وتنقسم كل دورة إلى فترة يتم فيها الانقسام الخلوي غير المباشر Mitosis وفترة بينية Interphase. ويلاحظ أن الخليتين الناتجتين تؤا من الانقسام يكون فيها كل كروموسوم مكوناً من كروماتيد واحد. وتنقسم الفترة البينية إلى ثلاث مراحل، يرمز للمرحلة التي تعقب الانقسام مباشرة  $G_1$ ، والتالية لها S، والأخيرة  $G_2$ . وفي المرحلة S تضاعف مادة الكروموسوم نفسها. لينتهي الأمر

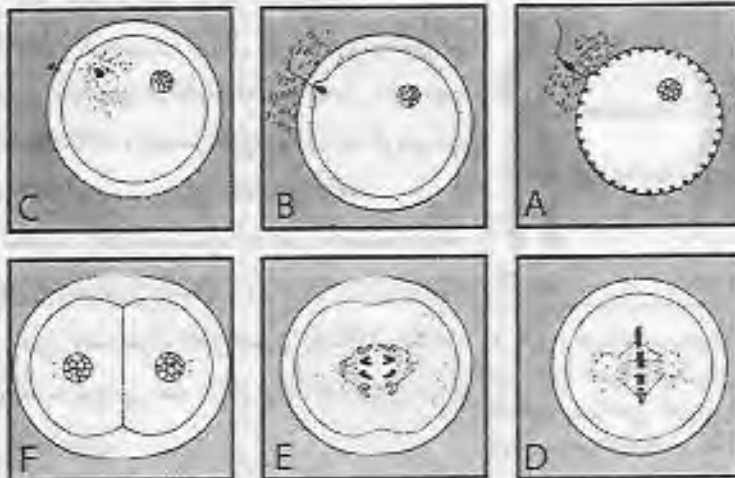
بأن يصبح كل كروموسوم مكوناً من كروماتيدين، وبذلك يكون كل كروموسوم في المرحلة  $G_2$  مكوناً من كروماتيدين، ثم تدخل الخلية إلى الانقسام مرة أخرى. وبالطبع يختلف طول الزمن الذي تستغرقه الدورة الخلوية حسب طرز الخلايا، كما أن هناك خلايا تخرج من الدورة الخلوية بعد نضوجها ولا تنقسم بعد ذلك مثل الخلايا العصبية.



أما الخلايا التي تنقسم لتعطي خلايا تناسلية، فإنها تنقسم بالانقسام الاختزالي Meiotic division لتعطي خلايا تناسلية تحتوي كل منها على العدد النصفى من الكروموسومات haploid number of chromosomes. وهذا يضمن أنه عند التزاوج وحدث الإخصاب Fertilization يندمج حيوان منوي مع بويضة - وكل منهما يحتوي على العدد النصفى للكروموسومات - لتنتج خلية تسمى

(شكل ٧) رسم يوضح الدورة الخلوية. في المرحلة M من عمر الخلية يجرى الانقسام الخلوي حيث تتوزع فيه المادة الوراثية بين الخليتين الناتجتين، وبذا فإن كل كروموسوم في الفترة  $G_1$  يتكون من كروماتيد واحد. وفي الفترة S من عمر الخلية يتم مضاعفة المادة الوراثية بكل من الخليتين الناتجتين ليصبح كل كروموسوم مكوناً من كروماتيدين، وبذا فإن الخلية في الفترة  $G_2$  يمكن عمرها يكون فيها كل كروموسوم مكوناً من كروماتيدين.

Zygote تحتوي على العدد الكامل والمميز من الكروموسومات (شكل ٨). ويبدأ هذا الزيجوت سلسلة من الانقسامات المتتالية بالانقسام غير المباشر لينتج لدينا خلايا جسمية تكون جسم الجنين وتحتوي كل منها على العدد من الكروموسومات الذي يعيز هذا الكائن الحي. ومما سبق ندرک أن كلا من الحيوان المنوي والبويضة في الإنسان يحتوي على ٢٣ كروموسوماً فقط. وأن الزيجوت الناتج عن اندماجهما معا يحتوي على ٤٦ كروموسوماً.



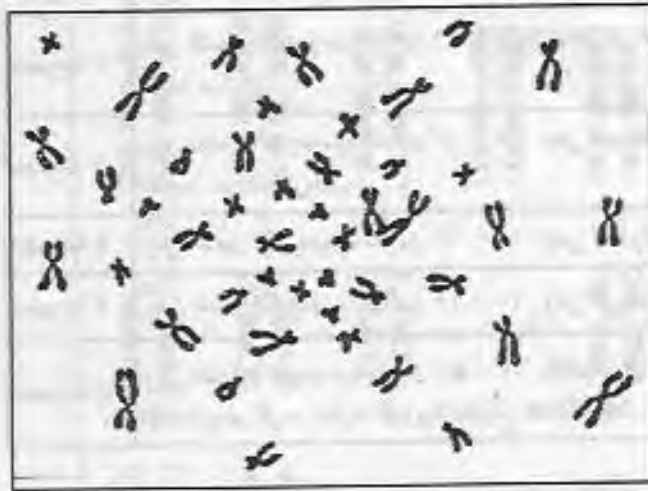
(شكل ٨) إخصاب البويضة بحيوان منوي، وبذا تتجمع المادة الوراثية من المصدرين. ويبدأ الزيجوت في الانقسام لينتج عنه خليتان، ثم تسوالي عمليات الانقسام بعد ذلك.



ويلاحظ أن الحيوانات المنوية على طرازين، أحدهما يحمل كروموسوما يرمز له بالحرف (Y) - وهو صغير الحجم - وينتج عن إخصاب البويضة به جنين ذكرا، والآخر يحمل كروموسوم (X) وينتج عن إخصاب البويضة به جنين أنثى. أما البويضات فكل منها يحمل الكروموسوم (X)، فهي كلها متشابهة في هذا الصدد. والكروموسومات تحمل الجينات التي تتحكم في الصفات الوراثية للكائن الحي. ويكتسب الفرد منظومة بنائه الوراثي لحظة اندماج الخلية التناسلية الذكرية للأب (الحيوان المنوي) مع الخلية التناسلية الأنثوية للأم (البويضة). ويرجع تحديد عدد الكروموسومات في الإنسان بأنه (46) إلى العالمين *Tjio and Levan*، وكان ذلك في عام 1956. ويوضح الجدول الآتي أعداد أزواج الكروموسومات في عدد من الكائنات الحية:

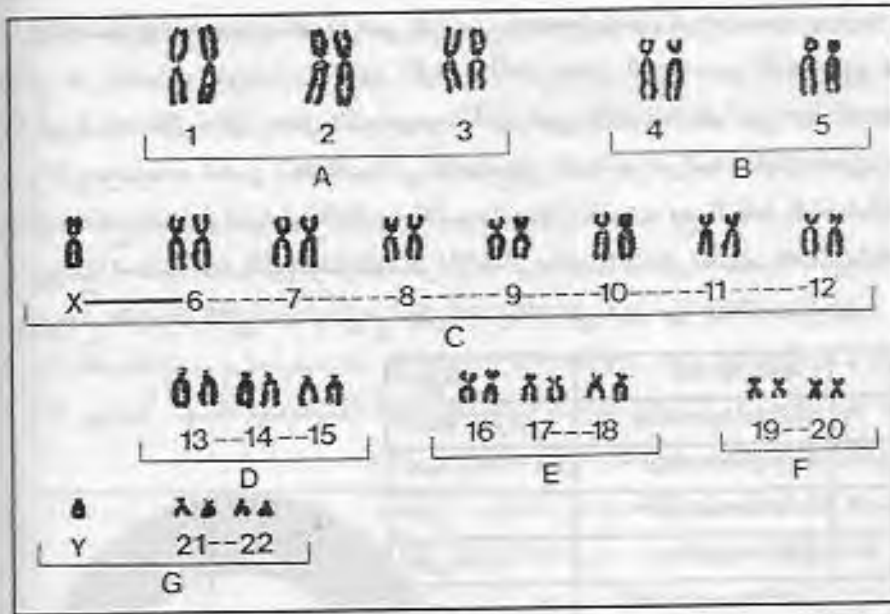
البعوض	<i>Culex pipiens</i>	٣
الذبابة المنزلية	<i>Musca domestica</i>	٦
الضفدع	<i>Bufo americanus</i>	١١
القط	<i>Felis domesticus</i>	١٩
الفأر المنزلي	<i>Mus musculus</i>	٢٠
القمح	<i>Triticum aestivum</i>	٢١
الحمار	<i>Equus asinus</i>	٣١
الحصان	<i>Equus caballus</i>	٣٢
الكلب	<i>Canis familiaris</i>	٣٩
الدجاج	<i>Gallus domesticus</i>	٣٩
الإنسان	<i>Homo sapiens</i>	٢٣

ولشاهدة الكروموسومات في الخلايا الجسمية للإنسان، تؤخذ عادة خلايا الدم أو الجلد أو خلايا نخاع العظم وتدفع الخلايا للانقسام حتى تتعضى كروموسوماتها وتظهر بشكلها العصى ويتم ذلك باستخدام مواد كيميائية معينة أشهرها مادة *Phytohemagglutinin (PHA)*، ثم يجري العمل على إحباط تواصل خطوات الانقسام الخلوي حتى لا تختفي الكروموسومات من جديد ويتم ذلك بإضافة مادة كولشيسين *Colchicine* أو مادة *Calcemid* وهي مواد تعمل على



(شكل ٩) سحبة من كروموسومات خلية جسمية  
لاحظ أن كل كروموسوم يتكون من كروماتيدين

إذابة خيوط المغزل وتعمل على عدم تكوينها وبذلك لا تجد الكروموسومات ما يجذبها ناحية القطبين ولا تتواصل خطوات الانقسام الخلوي. ولتجنب ظهور الكروموسومات متراكبة على بعضها يضاف للتخضير محلول منخفض التركيز *hypotonic* مما يجعل الخلايا تنتفخ ويُبعد ما بين الكروموسومات، حيث إن تراكب كروموسوم على آخر يجعل عملية الفحص الدقيق متعذره. بعد ذلك تثبت الخلايا باستخدام كيمائيات معينة، بعد ذلك تسحب بعض الخلايا على عدد من الشرائح الزجاجية ثم تصبغ الكروموسومات بأصباغ معينة مثل *Acetocarmine* أو *Aceto-orcein*، وهذه الأصباغ تصبغ كل أجزاء الكروموسوم. ويمكن بعد ذلك استخدام آلة تصوير خاصة لتصوير الكروموسومات من خلال ميكروسكوب (شكل ٩).



(شكل ١٠) صورة لكروموسومات من خلية جسمية للذكر الإنسان (مرتبة وفقاً لنظام دنفر - لندن)

ويوضح الفحص المجهرى أن السنتروميير يقسم جسم الكروموسوم إلى ذراعين قد يكونان متساويين في الطول أو غير متساويين، وقد يقع السنتروميير قرب طرف الكروموسوم أو عند طرفه. وعادة ما يقوم العلماء بتصوير هذه الكروموسومات بآلات تصوير خاصة من خلال الميكروسكوب ثم تؤخذ الصورة ويعاد ترتيب صور الكروموسومات في صفوف حسب أطوالها من الأطول إلى الأقصر. ويسمى هذا الشكل كاريوتايب *Karyotype* (شكل ١٠). ويلاحظ أن الكروموسومات توجد في أزواج يتشابه فردا كل زوج مع بعضهما.

وتعطى أزواج الكروموسومات في الإنسان أرقاماً متسلسلة من ١ حتى ٢٢.

وفي شهر أبريل عام ١٩٦٠ اجتمع علماء الوراثة الخلوية البشرية في دنفر *Denver* بالولايات المتحدة الأمريكية ووضعوا أسس تصنيف كروموسومات الإنسان في مجموعات بهدف تسهيل طرق دراستها وتحديد ملامح الشذوذ فيها إن وجد. وقد صنفت كروموسومات الإنسان إلى المجموعات الآتية (راجع شكل ١٠).

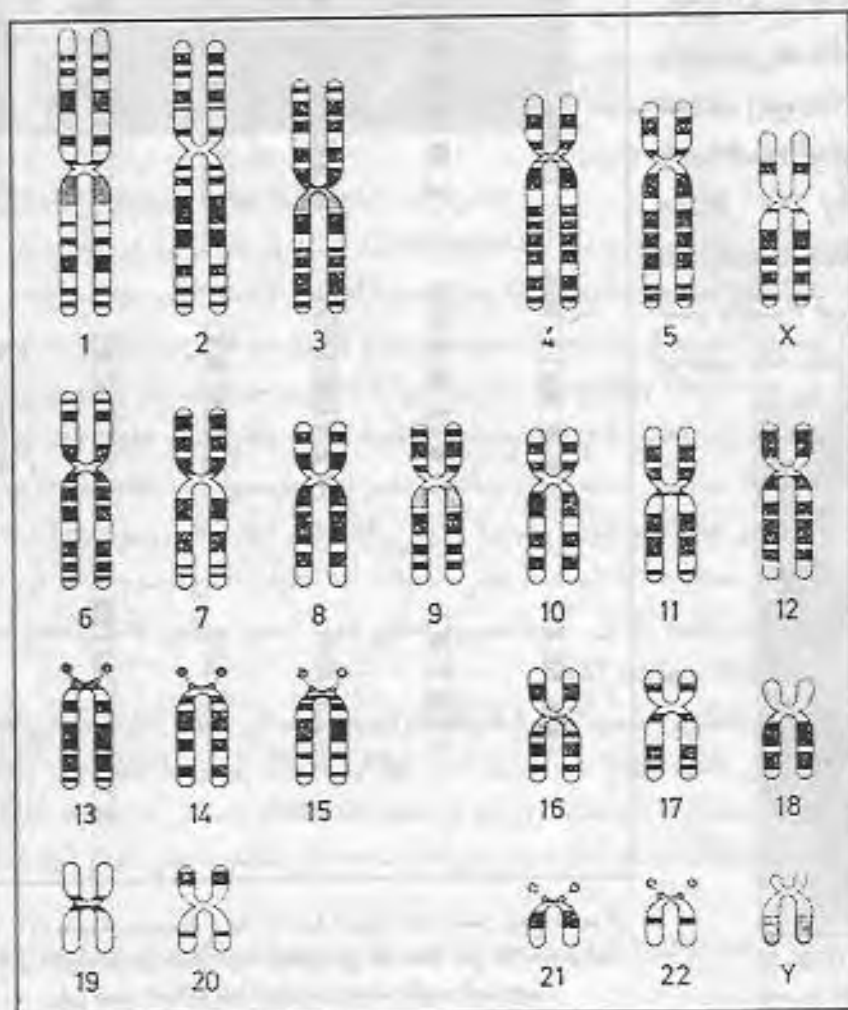
مجموعة A :	وهي تشمل الكروموسومات من ١ - ٣. وهي كروموسومات كبيرة الحجم ذات سنترومييرات في منتصفها تقريباً.
مجموعة B :	وهي تشمل الكروموسومات من ٤ - ٥. وهي كروموسومات كبيرة، والسنتروميير فيها تحت مركزي.
مجموعة C :	وهي تشمل الكروموسومات من ٦ - ١٢ بالإضافة إلى كروموسوم أو كروموسومين X. وهي متوسطة الحجم والسنتروميير تحت مركزي.
مجموعة D :	وهي تشمل الكروموسومات من ١٣ - ١٥. وهي متوسطة الحجم والسنتروميير قرب الطرف ومزودة بتوابع عند أطرافها القريبة من السنتروميير.
مجموعة E :	وهي تشمل الكروموسومات من ١٦ - ١٨. وهي قصيرة والسنتروميير تحت مركزي.
مجموعة F :	وهي تشمل الكروموسومات من ١٩ - ٢٠. وهي كروموسومات قصيرة والسنتروميير مركزي.
مجموعة G :	وهي تشمل الكروموسومات من ٢١ - ٢٢ بالإضافة إلى الكروموسوم Y إن وجد. وهي كروموسومات قصيرة جداً والسنتروميير قرب الطرف ومزودة بتوابع Satellites

ويلاحظ أن كروموسومي الشق (الجنس) *Sex chromosomes*، أحدهما مصدره الأب والآخر مصدره الأم. وفي الذكور يكون كروموسومي الجنس XY حيث يكون مصدر الكروموسوم X هو الأب، والكروموسوم Y هو الأم. وفي الإناث يكون كروموسومي الجنس XX حيث يكون مصدر أحد الكروموسومين هو الأب، ومصدر الكروموسوم الآخر هو الأم.



وقد تمكن العلماء من الحصول على صبغات يمكن بها معالجة الكروموسومات بحيث يظهر كل كروموسوم مخططاً عرضياً وفق نظام ثابت مع كل صبغ في مرحلة معينة من مراحل الانقسام الخلوي (شكل ١١)، وقد سهل ذلك على العلماء التمييز بين الكروموسومات المختلفة في الحالات السوية وكذا في تشخيص ما يعتري هذه الكروموسومات من تغيرات في الحالات المرضية. ويرجع فضل ابتكار هذه التقنية إلى العالم كاسبرسون *Caspersson*.

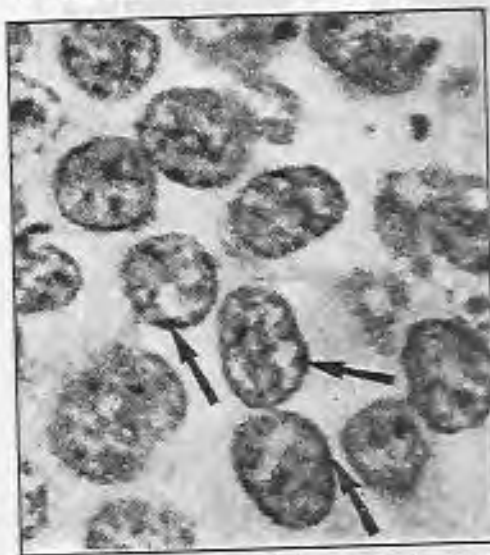
وقد اتفق على أن يرمز للذراع القصيرة بالحرف *p* وللذراع الطويلة بالحرف *q*. على أن يقسم كل ذراع إلى مناطق *regions* تعطى الأرقام 1, 2, 3... على أن يبدأ ترقيم المناطق من عند منطقة السنترومير ثم الاتجاه إلى طرف الكروموسوم. ثم تقسم كل منطقة حسب عدد الشرائط *bands* الواضحة بها وتعطى الأرقام 1, 2, 3... على أن يبدأ ترقيم الشرائط من الناحية الأقرب للسنترومير أيضاً. وتوضع هذه الأرقام الثانية على يمين الأرقام الأولى. فإذا أشير مثلاً إلى جزء ما على كروموسوم (6p21) فهذا يعني أن الجزء يقع في الذراع القصيرة للكروموسوم رقم 6 في المنطقة الثانية منه وفي الشريط الأول من هذه المنطقة (شكل ١٢). ويوضح (شكل ملون ١٣) درجات متباينة من الإيضاح *resolution* للشرائط في الكروموسوم نفسه. ومن الجدير بالذكر أن عدد الشرائط التي تظهر مع استخدام الأصباغ المختلفة يختلف، فهناك طرق صباغة تعطى عدداً أكبر من الشرائط، وهذه تعتبر أفضل من تلك التي تعطى عدداً أقل، ذلك أنها توفر وسيلة تعريف للكروموسوم أكثر دقة. كما أنها تعطى مؤشراً أفضل في حالات بتر جزء من الكروموسوم أو حالات انتقال جزء من كروموسوم ليرتبط بكروموسوم آخر *Translocation* وتحدث هذه الحالات في الظروف غير السوية.



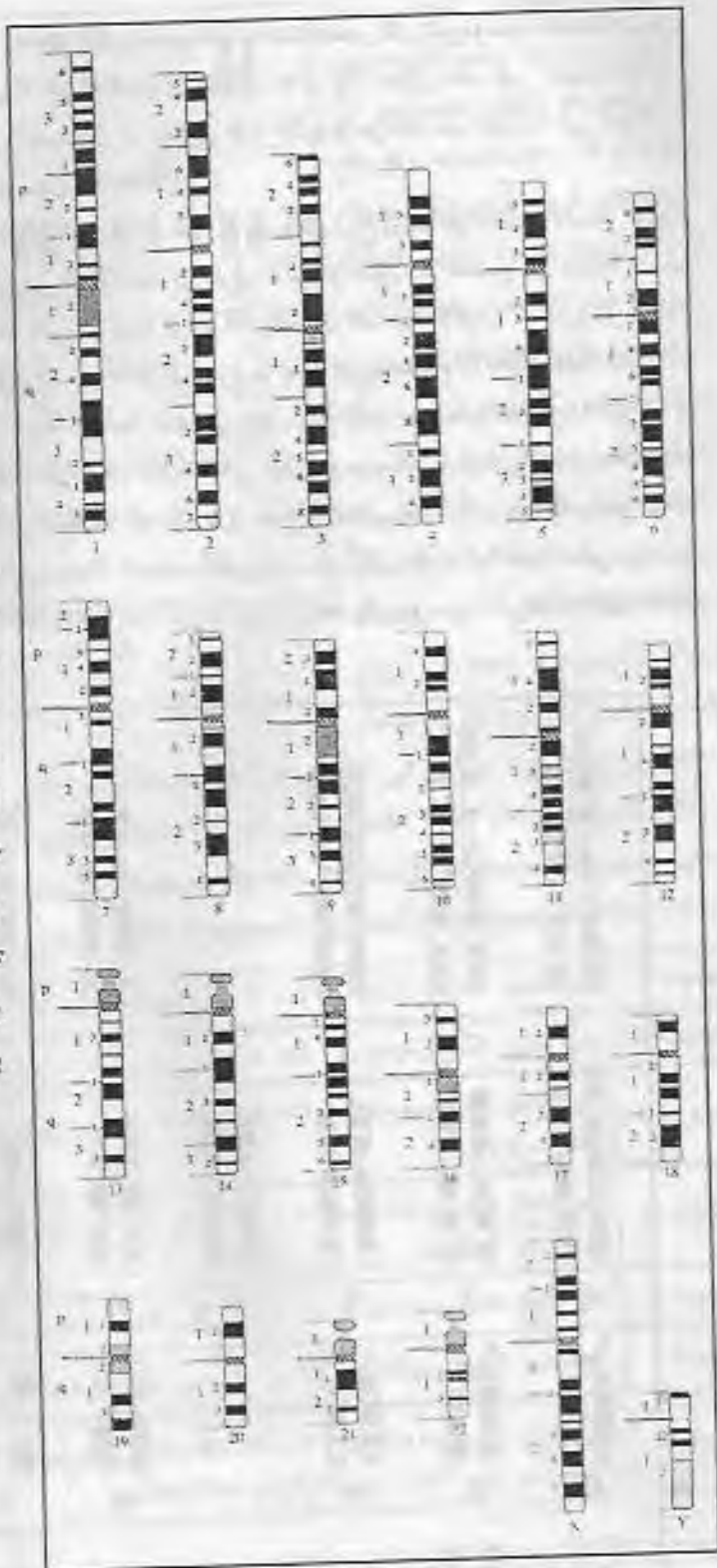
(شكل ١١) صورة لكروموسومات مرتبة وفقاً للأسس العلمية من خلية جسمية لذكر الإنسان بعد صباغتها بطريقة خاصة تعطى الكروموسومات نظاماً شريطياً *banding pattern*

وقد لاحظ العلماء عند توقع الجينات على الكروموسومات *Chromosome mapping* لعدد من الكائنات الحية أن مجموعات من الجينات المتجاورة *blocks of closely-linked genes* في الإنسان يتواجد نظيرها على كروموسومات الفأر *mouse*. ولاشك أن ذلك يثير الدهشة. وتوصف هذه المجموعات من الجينات بأنها *Syntenic*، وتسمى هذه الحالة *Chromosomal synteny*.

وفي عام ١٩٤٩ اكتشف العالم الكندي بار *Murray Barr* وتلميذه *Bertram* حبيبة صغيرة تقع إلى جانب النوية في الخلايا العصبية لإناث القطط. وأن هذه الحبيبة لا توجد في أنوية خلايا الذكور. وسرعان ما اكتشف أن هذه الحبيبة توجد في أنوية خلايا الجسم الأخرى لإناث حيوانات ثديية أخرى، ولكنها في هذه الحالات تقع ملاصقة للسطح الداخلي للغلاف النووي. وقد سميت هذه الحبيبة (جسم بار) *Barr body* أو كروماتين الجنس *Sex chromatin* (شكل ١٤). وفي خلايا الدم البيضاء *polymorphonuclear leucocytes* يتصل جسم بار بالنواة عن طريق عنق رفيع ليتكون تركيب يوصف بأنه مضرب الطبلية *drumstick* (شكل ١٥).

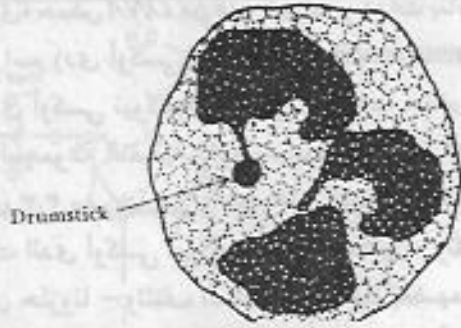


(شكل ١٤) خلايا من بطانة تجويف الفم، الأسهم تشير إلى جسم بار الذي يقع على السطح الداخلي للغلاف نوواة الخلية.

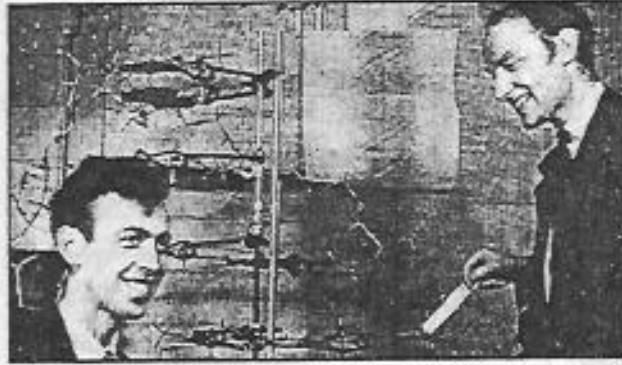


(شكل ١٢) رسم لكروموسومات مرتبة من خلية جسمية لذكر الإنسان يوضح تقسيم كل ذراع في الكروموسوم إلى مناطق مرقمة وتحتوي في كل منطقة على شرائط ترقيم أيضا وفي جميع الحالات يبدأ الترقيم من الطرف الأقرب للستروميير





(شكل ١٥) رسم لخلية دم بيضاء من طراز *Polymorphonuclear* وفيها يشاهد جسم بار متصلا بأحد فصوص نواة الخلية مكونا ما يعرف باسم مضرب الطبلبة *Drumstick*



(شكل ١٦)

جيمس واتسون وفرانسيس كريك وبينهما نموذج لبنان جزيء *DNA*

ويوضح فحص خلايا الذكور في الإنسان عدم وجود جسم بار، بينما يشاهد جسم بار في خلايا الإناث فقط.

وقد قدمت عالمة الوراثة ماري ليون *Mary Lyon* عام ١٩٦١ فرضا عرف باسمها *Lyon hypothesis* لتفسير وجود جسم بار. ويقول هذا الافتراض: إن هذه الحبيبية هي عبارة عن أحد الكروموسومين (*X*) الموجودين في الخلايا الجسمية للإناث، حيث يوجد على صورة مكثفة *Condensed* وبالتالي غير نشيطة في الخلايا في المرحلة البينية *Interphase* بينما يكون الكروموسوم الآخر موجوداً على صورة ممتدة *Extended* في هذه المرحلة، فلا يرى بالميكروسكوب الضوئي ولا بد أن يوجد كروموسوم (*X*) واحد في صورة ممتدة *Extended* حتى تؤدي ما عليه من جينات دورها الوراثي داخل الخلية. بينما يوجد الكروموسوم (*X*) الآخر - إن وجد - على صورة مكثفة غير نشطة (جسم بار).

وسبب عدم وجود جسم بار في الذكور أن الذكر يحتوي على كروموسوم (*X*) واحد فقط ولا بد لهذا الكروموسوم أن يكون موجوداً على صورة ممتدة *Extended* حتى يؤدي نشاطه الوراثي وهو في هذه الحالة لا يرى بالميكروسكوب الضوئي. وقد ثبت صحة هذا الفرض ويعتبر الآن حقيقة علمية.

ويطلق على عملية تكثيف الكروموسوم (*X*) ليصبح جسم بار لفظ *Lyonization* نسبة إلى عالمة ماري ليون. ومن الجدير بالذكر أنه يتم عشوائياً *at random* تحديد أي من الكروموسومين (*X*) في الإناث الذي سيصبح جسم بار، ويبدأ هذا التحديد في خلايا جنين الإنسان الذي يبلغ من العمر أسبوعين حيث يتكون من عدد من الخلايا يتراوح بين ٥٠٠ - ١٠٠٠ خلية، وتقوم كل خلية في هذه المرحلة بتكثيف إما الكروموسوم (*X*) القادم من الأب وإما الكروموسوم (*X*) القادم من الأم، وذلك ليصبح أحدهما هو جسم بار. وعلى مدى الانقسامات الخلوية التالية والتي ينتج عنها آلاف وملايين الخلايا من كل خلية من هذه الخلايا الجنينية سيكون هناك التزام بتكثيف نفس الكروموسوم (إما القادم من الأب وإما القادم من الأم). وأحياناً يرتبط هذا الأمر بتقرير الحياة أو الموت بالنسبة للأنتى. فإذا كان أحد الكروموسومين (*X*) حاملاً لجين قاتل، فإن تكثيف هذا الكروموسوم في معظم خلايا الجسم يعني الحياة، أما تكثيف الكروموسوم الآخر في معظم خلايا الجسم فيعني الموت تحت تأثير نشاط الجين القاتل. أما بالنسبة للذكور فهذا الجين سيكون قاتلاً بالقطع حيث سيكون كروموسوم (*X*) منفرداً وممتداً *Extended* وجيناته نشطة.

وقد بذل العلماء في النصف الأول من القرن العشرين جهوداً كبيرة لمعرفة التركيب الكيميائي للمادة الوراثية التي تتحكم في صفات الكائنات الحية. ويرجع الفضل في كشف طبيعة بناء جزيء المادة الوراثية *DNA* إلى أربعة علماء هم: واتسون *Watson* وكريك *Crick* (شكل ١٦) وولكنز *Wilkins*، والعالمة روزالند فرانكلين *Franklin* (شكل ١٧)، وقد أعلن هذا الكشف في عام ١٩٥٣. وقد فتح هذا الكشف الباب واسعاً أمام فيض من الدراسات التي ساعدت على تفهم آلية التحكم في الصفات الوراثية.

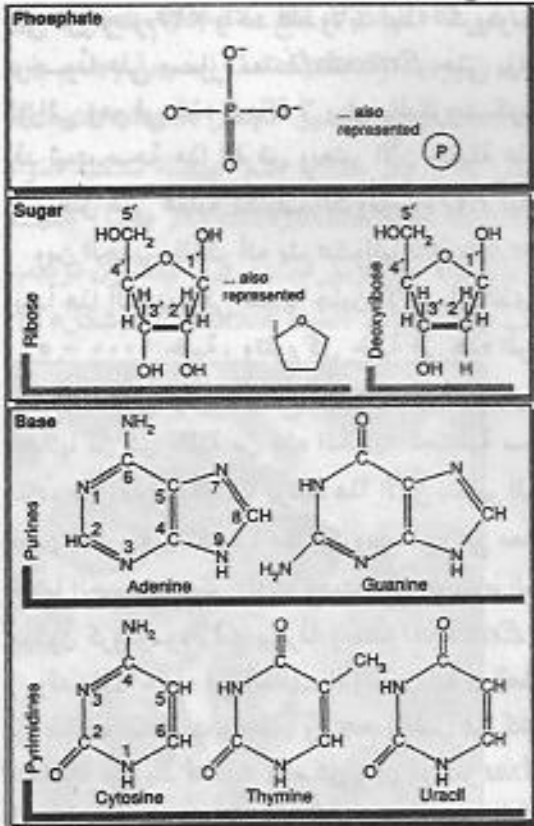
ومن المهم أن ندرك أن الكروماتيد الذي سبقت الإشارة إليه عند حديثنا عن الكروموسومات يتكون من جزيء واحد من حمض *DNA*.



(شكل ١٧) العالمة روزالند فراانكلين والعالم موريس وليكنز - برطانيان - ينسب إليهما فضل إعداد صور لجزء حمض *DNA* باستخدام *X-ray diffraction* والتي قام بدراستها وتفسيرها بعد ذلك العالمان والاسون وكريك

ويتكون جزىء حمض *DNA* من عدد كبير من وحدات بنائية يطلق على كل منها اسم (دى أوكسى نيوكليوتيد) *Deoxynucleotide*. ويقدر عدد الدى أوكسى نيوكليوتيدات فى جزئيات حمض *DNA* الموجودة فى المجموعة النصفية لكروموسومات الإنسان بحوالى ٣,٣ × ١٠<sup>٩</sup>. أى ٣,٣ مضرورية فى واحد وعلى يمينه تسعة أصفار. وتكون جزئيات الدى أوكسى نيوكليوتيدات سلسلتين، وتلتوى كل سلسلة لتكون حلزوناً - وتلتف السلسلتان حول بعضهما بحيث تكون المسافة بينهما ثابتة. وبذا يوصف شكل الجزىء بأنه حلزون مزدوج *Double helix* (شكل ملون ١٨)، وفيه ترتبط الجزئيات فى سلسلة بالجزئيات الواقعة أمامها فى السلسلة المقابلة وفق نظام معين. وعادة يطلق على أزواج الجزئيات لفظ زوج القواعد *base-pair(bp)*. وإذا قدرت أعدادها بالآلاف تعطى التمييز *Kilo base (kb)*، وإذا قدرت أعدادها بالملايين تعطى التمييز *Mega base (Mb)*.

ويتكون الدى أوكسى نيوكليوتيد من جزىء سكر (ك) يحتوى على خمس ذرات كربون يرتبط من ناحية بقاعدة نيتروجينية، ومن ناحية أخرى بمجموعة فوسفات.. (شكل ١٤ أ). وترقم ذرات الكربون من ١ إلى ٥، ويلاحظ وضع شرطة فوق الرقم تمييزاً لذرات الكربون فى جزىء السكر عن ذرات الكربون فى مواقع أخرى.

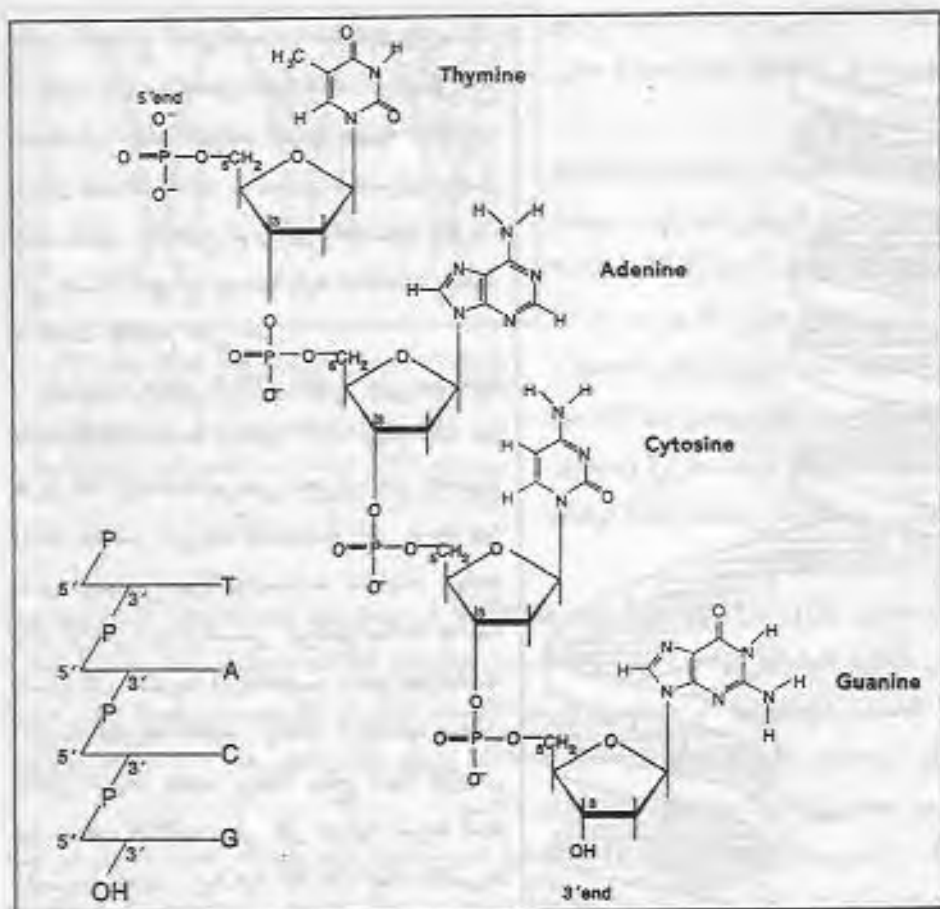


(شكل ١٩) التركيب الكيميائى لوحدات بناء الحمضين *DNA* و *RNA* جزىء الفوسفور - سكر الريبوز وسكر دى أوكسى ريبوز - القاعدتين النيتروجينيتان لتألفا الحلقة أدنين وجوانين - القواعد النيتروجينية أحادية الحلقة سيتوسين وثايمين ويوراسيل

ويلاحظ أن ذرة الكربون رقم (١) فى جزىء السكر هى التى تتحد مع القاعدة النيتروجينية، بينما ذرة الكربون رقم (٥) فى جزىء السكر هى التى تتصل بمجموعة الفوسفات. وفى جزىء *DNA* يوجد أربعة أنواع من القواعد النيتروجينية هى الأدينين *Adenine (A)* - الثايمين *Thymine (T)* - السيتوسين *Cytosine (C)* - الجوانين *Guanine (G)* (شكل ١٩). وتجدر الإشارة إلى أن كلاً من الثايمين والسيتوسين أحادى الحلقة *Monocyclic* ويطلق عليهما اسم بيريميدينات *Pyrimidines*، وأن كلاً من الأدينين والجوانين ثنائى الحلقة ويطلق عليهما اسم بيورينات *Purines*.

ويلاحظ أن شريطى جزىء *DNA* يرتبطان معا عن طريق ارتباط القواعد النيتروجينية - حيث يرتبط الأدينين (ثنائى الحلقة) مع الثايمين (أحادى الحلقة)، ويرتبط الجوانين (ثنائى الحلقة) مع السيتوسين (أحادى الحلقة). ويمكن تشبيه الجزىء بالسلم حيث يتكون كل من جانبيه من سلسلة من جزئيات السكر والفوسفات الخاصة بالدى أوكسى نيوكليوتيدات، أما درجات السلم فى الجزىء - والتى تربط بين السلسلتين - فهى تتكون من القواعد النيتروجينية لهذه الدى أوكسى نيوكليوتيدات. ويطلق على سلسلتى السكر والفوسفات اللتين تكونان جانبي الجزىء اسم (هيكل الجزىء) *The molecule backbone*.



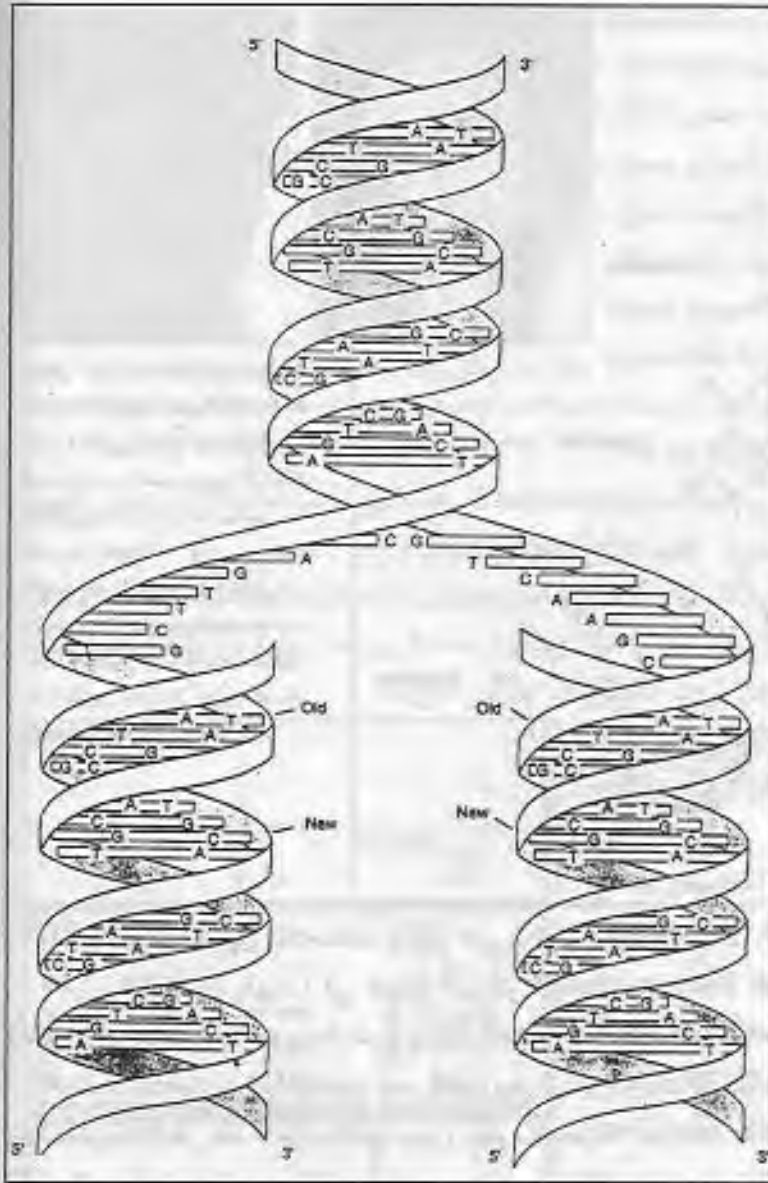


(شكل ٢٠) ارتباط النيوكليوتيدات معاً على أحد شريطي حمض *DNA* لاحظ أن نرة الكربون رقم ٣ في النيوكليوتيد التالي هي المتوسط بها الارتباط بنيوكليوتيد جديد، ولذا يسمى هذا الطرف *3' end*. وأن مجموعة الفوسفات للنيوكليوتيد العلوي هي المتوسط بها الارتباط بنيوكليوتيد جديد، وأن مجموعة الفوسفات هذه مرتبطة بنرة الكربون رقم ٣ في جزيء السكر ولذا يسمى هذا الطرف *3' end*.

ومن المفيد أن نسجل الملاحظات الآتية على تركيب جزيء *DNA* :

- أن نرة الكربون رقم (٣) في جزيء السكر *deoxynucleotide* الواقعة عند نهاية شريط *DNA* تحمل المجموعة (*OH*) - ووجود هذه المجموعة ضروري عند إضافة *deoxynucleotide* جديد عند هذه النهاية للشريط. (شكل ٢٠).
- عند طرف جزيء *DNA* نجد أحد الشريطين يميزه وجود المجموعة (*OH*) عند الذرة رقم (٣) لجزيء السكر بينما نجد الشريط الآخر عند الطرف نفسه يميزه وجود مجموعة الفوسفات متصلة بالذرة رقم (٣) لجزيء السكر - وعند الطرف الآخر للجزيء نجد الشريط الأول يميزه وجود مجموعة الفوسفات متصلة بالذرة رقم (٣) لجزيء السكر، بينما الشريط الآخر يميزه وجود المجموعة (*OH*) عند الذرة رقم (٣)، وهذا يعني أن الشريطين في كل جزيء متوازيان عكسياً *antiparallel*.
- أن جزيء الفوسفات يستخدم مجموعتين من مجموعاته السلبية الثلاث في الارتباط مع جزيء السكر الذي يسبقه، وجزيء السكر الذي يليه، بينما تبقى المجموعة السلبية الثالثة لجزيء الفوسفات حرة - مما يعطي جزيء حمض *DNA* شحنة سالبة (راجع شكل ٢٠). وهذه خاصية هامة يعتمد عليها فصل عينات المادة الوراثية كهربائياً على ألواح الجيلاتين كما سنرى في موقع آخر من هذا الكتاب. ومن الجدير بالذكر أن لكل طراز أو نوع من الكائنات خصوصية في مادة *DNA* الوراثية الموجودة به.

وتجدر الإشارة إلى أن العالم (لينس بولنج) *Linus Pauling* - الذي يجلس العالم المصري الدكتور أحمد زويل على كرسيه في معهد كاليفورنيا - وزميل له يدعى (كوري) *R.B. Corey* كانا قد نشرنا في عام ١٩٥٣ بحثاً عن تصورهما للبناء الجزيئي لحمض *DNA* ونشرناه في مجلة *Proc. Nat. Acad. Sci.* وكذلك في مجلة *Nature*، وقد عرض (بولنج وكوري) بحثهما قبل نشره على (واطسون وكريك)، مما اعتبره الأخيران تصرفاً ودياً. وكان النموذج الذي قدمه (بولنج وكوري) تماماً



(شكل ٢١) تضاعف جزيء *DNA* حيث يبدأ الشريطان في الاتصال عن بعضهما البعض، ثم يتم بناء شريط جديد أمام كل شريط قديم، لاحظ أن الشريط الجديد ينمو في الاتجاه من الطرف ٣' إلى الطرف ٥'، وينتهي الأمر بأن يصبح لدينا جزيئان من الحمض *DNA* بدلاً من جزيء واحد.

جاءت أمامها القاعدة (T) على الشريط الجديد، والعكس بالعكس، كذلك إذا كانت القاعدة (G) على الشريط القديم، جاءت أمامها القاعدة (C) على الشريط الجديد والعكس بالعكس.

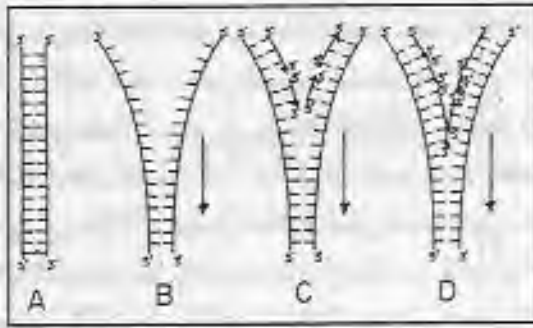
ومن المهم أن نذكر أن فصل الشريطين القديمين بعضهما عن بعض يلزمه إنزيم يسمى *DNA-helicase* وأن إضافة النيوكليوتيدات واحداً تلو الآخر لبناء الشريط الجديد يلزمه إنزيم *DNA-Polymerase*.

وبوضوح شكل (٢٢) أن تخليق الشريطين الجديدين يتم في الاتجاه  $5' \rightarrow 3'$  وذلك على صورة قطع صغيرة *Segments* يتم ربطها معا فيما بعد بواسطة إنزيم *DNA ligase*. والنقطة الهامة هنا أن اتجاه تخليق القطع أمام أحد الشريطين القديمين هو عكس اتجاه تخليق القطع أمام الشريط القديم الآخر، وهذه ضرورة تتطلبها حقيقة أن الشريطين القديمين متوازيان عكسياً.

عكس النموذج الذي قدمه (واطسون وكريك)، إذ يقول بأن سلاسل الفوسفات، والسكر تقع للداخل، بينما القواعد النيتروجينية للخارج، وبأن هناك ثلاث سلاسل للجزيء وليس سلسلتين. وبالطبع لم يوافق واطسون وكريك على هذا النموذج ووجهها إليه انتقادات علمية - كانت بالطبع على حق.

ولجزيء حمض *DNA* القدرة على مضاعفة *Replication* نفسه (شكل ٢١)، ويتم ذلك عن طريق فك ارتباط شريطي الجزيء، عن بعضهما وذلك بكسر الروابط الضعيفة التي تربط بين الـ دي أوكسي نيوكليوتيدات المتقابلة، ويتبع ذلك تراص دي أوكسي نيوكليوتيدات جديدة أمام كل شريط وارتباطها بالنيوكليوتيدات المكونة للشريط القديم. وكذلك ارتباطها ببعض لتكون شريطاً جديداً. وبهذا ينتج لدينا جزيئان من حمض *DNA*، وفي كل جزيء شريط قديم وشريط جديد. ويلاحظ أنه عند بناء الشريط الجديد فإن مجموعة الفوسفات للـ دي أوكسي نيوكليوتيد الجديد ترتبط بالسكر في الـ دي أوكسي نيوكليوتيد السابق عند ذرة الكربون رقم (٣) للسكر، وأن هذا الارتباط مشروط على وجود مجموعة (OH) متصلة بذرة الكربون هذه. وغنى عن البيان أن تتابع القواعد النيتروجينية في الشريط القديم هو الذي يحدد تتابعها على الشريط الجديد - فإذا كانت القاعدة النيتروجينية على الشريط القديم (A) مثلاً،





(شكل ٢٢) رسم تخطيطي يوضح آلية تضاعف جزيء DNA. لاحظ اتجاه الأسهم في بناء الشريطين الجديدين عند (C) حيث لا بد أن يكون التخليق في الاتجاه كـ 3'. الإنزيم *ligase* يقوم بربط قطع DNA للخلقة حديثاً لتنتهي الأمر بأن يكون لدينا جزيئان بدلاً من جزيء واحد.

ويحدث تصاعف جزيء حمض DNA في المرحلة البيئية، وهو سبب الانتقام الخلوي الذي يحدث في الخلايا الجسمية، حتى لا يصاحب الانقسام نقص في المادة الوراثية.

ويفقد جزيء DNA نغص هيئته (أي يحدث له *Denaturation*) ثم كسر الروابط الهيدروجينية التي تربط شريطي الجزيء، ويمكن حدوث ذلك عملياً بتعريض الجزيء إلى درجة حرارة أكثر من ٩٠ درجة (سلسيوس) أو إلى درجة أس هيدروجيني أكبر من ١٢,٥. وتعريضه إلى مركبات كيميائية عضوية مثل اليوريا والقورمالدهيد. ومن الجدير بالذكر أنه يمكن إعادة ارتباط الشريطين كما كانا من قبل فيما لو توفرت الظروف المناسبة لذلك من درجة حرارة ومستوى الأس الهيدروجيني والوسط الكيميائي. ويطلق على عملية إعادة ارتباط الشريطين لفظ *Renaturation* أو *Hybridization*.

وتجدر الإشارة إلى أن جزيئات حمض يطوى كل منها على نفسه طياً عظيماً في مستويات متعددة حتى تتسع لها نواة الخلية. فعلى سبيل المثال تحتوي الخلية البشرية الواحدة على ١٧٤ سم من جزيئات DNA وتحتوي بعض خلايا حشرة *سريوفلا* على ٩٧ متراً من هذا الحمض في الخلية الواحدة. ولزيادة من الإيضاح نذكر أن الكروموسوم رقم (١) في خلايا إنسان يبلغ طوله (١٠) ميكرومتر، ويحتوي على ٧,٢ سم من حمض DNA. ويبلغ مقدار الطي هنا ٧٢٠٠ مرة. وقد قدر أن وزناً يساوي واحد بيكوجرام من حمض DNA يمتد طولاً إلى حوالي ٣١ سم.

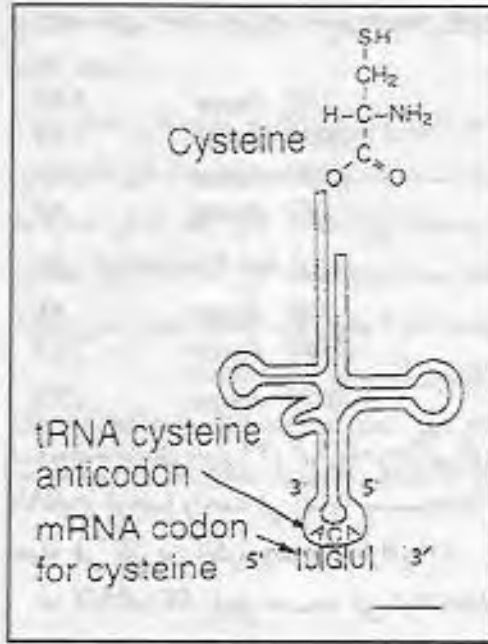
والدور الأساسي لحمض DNA - الذي يمثل المادة الوراثية - هو تخليق البروتينات. وللبروتينات أهمية قصوى في بناء جسم الفرد ونموه وتحديد خصائصه، وكذا في تحديد نصيبه من الصحة والمرض. ويمكن تصنيف البروتينات إلى بروتينات بسيطة أو تنظيمية مثل الإنزيمات التي تتحكم في المسارات البيوكيميائية لجزيئات البروتينات والدهون والكاربوهيدرات، وتلعب البروتينات المرتبطة بغشاء البلازما والتي تتحكم في مرور الأيونات والمركبات المختلفة عبر الغشاء الخلوي، كما أن معظم الهرمونات بروتينات. ومثل ذلك أيضاً بروتينات الأنبيبات الدقيقة التي تتحكم في تحريك التراكيب الخلوية والمركبات داخل الخلايا. وهناك بروتينات تركيبية مثل كيراتين الشعر وكولاجين العظم. وهناك بروتينات تنظيمية وتركيبية في الوقت نفسه مثل الأكتين واليوسين اللذين يلعبان دوراً أساسياً في حركة العضلات وتدعيم بنائها. وهناك بروتينات تحمي الجسم من حدوث النزيف وأخرى تكون الأجسام المضادة (الجهاز المناعي) وغير ذلك الكثير. ومن هنا فإن لجزيء DNA دوراً عظيماً في تحديد البناء الخلوي والتحكم في وظائف هذه الخلايا.

وتعتبر الأحماض الأمينية هي وحدات البناء الأولية للبروتينات. وهناك ٢٠ حمضاً أمينياً تدخل في بناء البروتينات. وقد اتفق العلماء على إعطاء كل حمض أميني رمزا من ثلاثة حروف أو من حرف واحد (شكل ملون ٢٣). وتختلف المواد البروتينية عن بعضها فيما تحتويه من هذه الأحماض الأمينية العشرين. كما تختلف عن بعضها في ترتيب هذه الأحماض الأمينية وكذلك في عدد جزيئات الأحماض الأمينية الداخلة فيها وكذلك في عدد السلاسل الداخلة في بناء البروتين. فضلا على ذلك فإن الشكل ثلاثي الأبعاد الذي يتخذه جزيء البروتين يلعب دوراً هاماً في تحديد خصائصه.

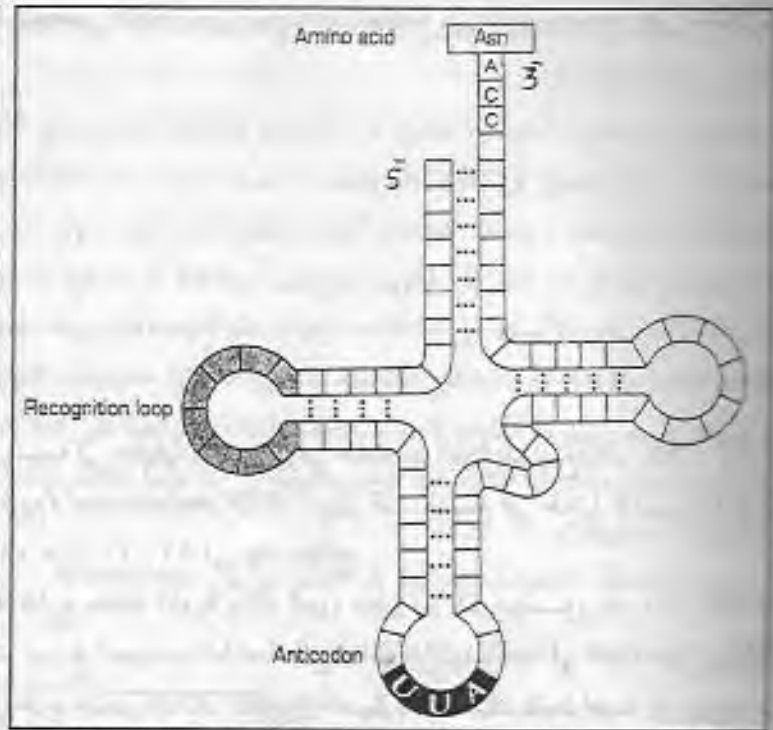
على أن حمض DNA لا يقوم مباشرة بدور تخليق البروتينات، وإنما يتم ذلك عن طريق وسيط هو حمض الريبونوكليك *Ribonucleic Acid* الذي يعرف اختصاراً باسم (رنا RNA).

ويتكون جزيء حمض RNA من شريط واحد، ويتخلق هذا الشريط أمام أحد شريطي حمض DNA، وعلى ذلك فإن ترتيب نوحات البتائية في شريط حمض RNA (وهي تعرف باسم ريبونوكليوتيدات) يتحكم فيه ترتيب الديوكسي نيوكليوتيدات





(شكل ٢٧) رسم يوضح ارتباط الشفرة UGU على حمض mRNA مع مقابل الشفرة anticodon على حمض tRNA وهي ACA لاحظ أن جزيء tRNA يرتبط عند طرفه بالحمض الأميني المناسب للشفرة.



(شكل ٢٦) جزيء tRNA بعد بسطه يتخذ شكل ورقة الزيتون. الخطوط المنقطة تدل على روابط هيدروجينية بين القواعد النيتروجينية. لاحظ موقع الشفرة المضادة anticodon وهي في هذا المثال UUA ، كما لاحظ ارتباط الحمض الأميني Asparagine (Asn) عند الطرف ٣'

### الحمض الريبوزي الناقل (t-RNA) (شكلا ٢٦، ٢٧)

تنطوي سلسلة الحمض الريبوزي الناقل على نفسها لتكون شكلا أشبه بورقة البرسيم، وترتبط بعض القواعد النيتروجينية المواجهة لبعضها، وعند الطية الطرفية للجزيء تقع ثلاث قواعد نيتروجينية تكون ما يعرف باسم الشفرة المضادة anticodon، وهذه الشفرة المضادة هي التي ترتبط بالشفرة (المناسبة لها) على جزيء حمض mRNA. ويلاحظ أن الطرف (٣') لسلسلة حمض t-RNA تنتهي بالتتابع CCA، ويرتبط الحمض الأميني بجزيء t-RNA عند سكر الريبوز للجزيء (٤') الطرفي. ومن المهم أن ندرك أن طراز الحمض الأميني الذي يرتبط بأحد جزيئات t-RNA يعتمد على طراز الشفرة المضادة التي يحملها عند الطية الطرفية للجزيء.

### الريبوسومات :

الريبوسومات جسيمات دقيقة توجد في سيتوبلازم الخلايا ويبلغ عددها في بعض خلايا الثدييات إلى (١٠) ملايين في الخلية الواحدة، ويقدر وزن الريبوسومة بوحدة يطلق عليها اسم Svedberg unit (S). وهي وحدة تأخذ الوزن والشكل معا في الاعتبار كما يعايران أثناء الطرد المركزي. وتتكون الريبوسومة الواحدة من جزأين أحدهما يطلق عليه اسم وحدة كبيرة Large subunit، والآخر يعرف باسم الوحدة الصغيرة Small subunit وتتكون كل وحدة من بروتينات وحمض r-RNA. ويوضح (شكل ملون ٢٨) أنه في أوليات النواة Prokaryotes تكون الريبوسومة كلها 70S، والوحدة الكبيرة 50S والوحدة الصغيرة 30S. أما في حقيقيات النواة Eukaryotes فإن الريبوسومة كلها تكون 80S والوحدة الكبيرة 60S والوحدة الصغيرة 40S. ويوضح هذا الشكل أيضا مقارنة بين البروتينات الداخلة في الوحدات الكبيرة والصغيرة لريبوسومات أوليات النواة وحقيقيات النواة.



وفيما يلي أعداد القواعد النيتروجينية المكونة للحمض  $r$ -RNA في الوحدات المختلفة من الريبوسومات. ففي حقيقيات النواة نجد أن:

160 bases	5.8S
1900 bases	18S
4800 bases	28S
120 bases	5S

وفي أوليات النواة نجد أن:

120 bases	5S
1540 bases	16S
2900 bases	23S

ويوضح (شكل ملون ٢٩) آلية بناء وحدتي الريبوسومة في حقيقيات النواة. وفي حقيقيات النواة يتم نسخ  $5.8S$ ,  $18S$ ,  $28S$   $r$ -RNA كوحدة واحدة في النوية بمساعدة الإنزيم  $RNA polymerase I$ ، ويتم هذا النسخ في خلايا الإنسان لأجزاء معينة في كل من الكروموسومات أرقام ١٣، ١٤، ١٥، ٢١، ٢٢ في بناء متتابع.

أما  $5S r$ -RNA فيتم نسخه في نواة الخلية خارج منطقة النوية وذلك لجزء معين من الكروموسوم رقم ١ في الإنسان بمساعدة الإنزيم  $RNA polymerase III$ . ويتم نسخ الجينات الخاصة ببروتينات الريبوسومات في النواة خارج منطقة النوية بمساعدة إنزيم  $RNA polymerase II$ . ويخرج حمض  $RNA$  الناتج إلى السيتوبلازم حيث تتم ترجمته إلى بروتينات تدخل إلى النواة وتتجه إلى النوية لترتبط مع حمض  $r$ -RNA وتتوزع مع البروتينات المرتبطة بها لتكون الوحدة الكبيرة والوحيدة الصغيرة للريبوسومات وتحتوي الوحدة الصغيرة على  $18S r$ -RNA وبروتينات، بينما تحتوى الوحدة الكبيرة على  $5S$ ,  $5.8S$ ,  $28S$ ,  $r$ -RNA بالإضافة إلى البروتينات. تترك الوجدتان النوية وكذا النواة إلى منطقة السيتوبلازم، وتوصف الوحدة الصغيرة بأنها  $40S Subunit$ ، وتوصف الوحدة الكبيرة بأنها  $60S Subunit$ .

وتلعب الريبوسومات دورا هاما في آلية تخليق البروتينات في الخلية. ولذا نجد أن الخلية النشطة تحتوى على عدد يتراوح بين ٥ - ١٠ ملايين ريبوسومة، وأن هذا العدد لا بد أن يخلق مع كل دورة خلوية انقسامية.

إنزيمات  $RNA$ - $Polymerases$  في أوليات النواة وحقيقيات النواة:

لتخليق الطرز المختلفة من حمض  $RNA$  في الكائنات أوليات النواة  $Prokaryotes$  - مثل البكتيريا حيث لا تحتوى الخلية على نواة كجسم محدد - يلزم توفر إنزيم واحد يعرف باسم  $RNA Polymerase$ . أما في حقيقيات النواة  $Eukaryotes$  فيلزم توفر ثلاثة إنزيمات هي:

- ١ -  $RNA Polymerase I$ : وهو يقوم بنسخ  $r$ -RNA الخاص بالأجزاء  $5.8S$ ,  $18S$ ,  $28S$  التي تدخل في تكوين الريبوسومات.
- ٢ -  $RNA Polymerase II$ : وهو يقوم بنسخ  $m$ -RNA اللازم لتخليق البروتينات.
- ٣ -  $RNA Polymerase III$ : وهو يقوم بنسخ  $t$ -RNA فضلا على  $r$ -RNA الخاص بالجزء  $5S$  الذي يدخل في تكوين الريبوسومات.

### الشفرة الوراثية $The Genetic Code$

من المهم أن ندرك أن تسلسل القواعد النيتروجينية في حمض  $m$ -RNA هو الذى يحدد تسلسل الأحماض الأمينية في سلسلة عديد الببتيد. وفي واقع الأمر فإن كل ثلاث قواعد نيتروجينية متجاورة في شريط حمض  $m$ -RNA تكون ما يسمى شفرة وراثية  $Genetic code$ ، وهذه الشفرة تدل على حمض أميني معين. وبمعنى آخر فإن ترتيب ثلاثيات القواعد النيتروجينية على شريط حمض  $m$ -RNA هو الذى يحدد ترتيب الأحماض الأمينية المراد ربطها معاً في سلسلة الأحماض الأمينية التي تكون المادة البروتينية.

وعلى ذلك فهناك تناظر خطي *linear correspondence* بين الجين والمنتج البروتيني، وتعرف هذه العلاقة باسم (الترتيب) *Colinearity*.

وأيضا في الواقع ٦١ شفرة تتكون من ثلاثيات مختلفة الترتيب من القواعد النيتروجينية الأربع لتدل على العشرين حمضا أمينيا التي تدخل في تكوين البروتينات (شكل ملون ٣٠). فهناك مثلا ست شفرات مختلفة يدل كل منها على الحمض الأميني نفسه، وهناك حمضان أمينيان ليس لكل منهما سوى شفرة واحدة. وإذا حدث تغير (طفرة) في شفرة ما فإنه يمكن أن يؤدي إلى خلل في تكوين البروتين. ويلاحظ أن شفرة بداية الترجمة *Initiation* هي *AUG* وفي تخليق سلسلة الأحماض الأمينية في الكائنات أوليات النواة وميتوكوندريا حقيقيات النواة يكون أول حمض أميني على صورة *N-formylmethionine*. أما في الأنشطة الأخرى لخلايا حقيقيات النواة فيكون الحمض *methionine*.

أما التوقيعات الشفرية الثلاث *UAA, UAG, UGA* الواقعة على *m-RNA* فهي تعتبر شفرات إيقاف *Stop Codons* لعملية الترجمة، ذلك أنه إذا وصلت الريبوسومة إلى أي منها تنفصل سلسلة الأحماض الأمينية المتكون عن الريبوسومة إلى أرضية السيتوبلازم.

ويرجع اكتشاف الشفرات الوراثية إلى العالم نيرنبرج *Nierenberg*

تخليق البروتينات: (الشكلان ٣١، ٣٢ ملون)

تم ترجمة شريط جزيء *m-RNA* إلى سلسلة من الأحماض الأمينية وفقا للخطوات الآتية:

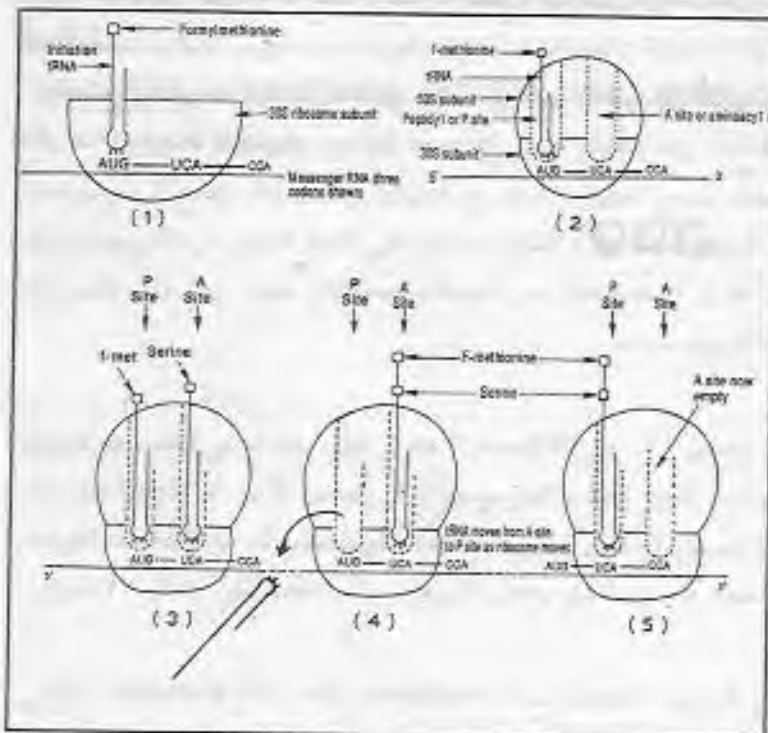
● ترتبط الوحيدة الصغيرة للريبوسومة بالحرف ٣ لحمض *m-RNA*، ويلاحظ أن وحيدة الريبوسومة تستوعب شفتين على الحمض.

● يأتي جزيء حمض *t-RNA* ذو الشفرة الخاصة المناسبة لشفرة البداية (*AUG*) حاملا معه حمضه الأميني لترتبط الشفرة المضادة (على *t-RNA*) مع الشفرة (على حمض *m-RNA*).

● ترتبط الوحيدة الكبيرة للريبوسومة مع وحيدة الصغيرة.

● يأتي جزيء حمض *t-RNA* ذو الشفرة الخاصة المناسبة للشفرة التالية حاملا معه حمضه الأميني لترتبط الشفرة المضادة مع الشفرة كما تم في حالة الشفرة الأولى.

وبذا يمكن القول بأن للريبوسومة حيزين، يطلق على الأول منهما (الواقع ناحية الطرف ٣) اسم *P-site*، وعلى الأبعد (ناحية الطرف ٥) اسم *A-site* (يلاحظ أن الحرف *P* يدل على كلمة سلسلة عديد الببتيد (*Polypeptide*)). والحرف *A* يدل على كلمة حمض أميني (*Amino acid*).



(شكل ٣١) خطوات تخليق سلسلة عديد الببتيد ودور كل من شريخي حمض *RNA* الثلاثة في هذه العملية. لاحظ أن عملية التخليق تبدأ بترجمة الشفرة *AUG* وأن أول حمض أميني يبدأ السلسلة يكون في صورة *N-formylmethionine*. لاحظ أيضا أن للريبوسومة موقعين داخلها برمز لأحدهما بالرمز *P* حيث عنده تتكون الرابطة الببتيدية *Peptide bond* عند إضافة كل حمض أميني جديد، ويرمز للموقع الثاني بالرمز *A* حيث يأتي إليه الحمض الأميني الجديد المطلوب إضافته إلى سلسلة الأحماض الأمينية المراد تخليقها.

- ينفك الارتباط بين الحمض الأميني الأول وحمض  $t-RNA$  ليرتبط مع الحمض الأميني الثاني الموجود في الموقع  $A$ .
  - تتحرك الريبوسومة في الاتجاه ( $T$ ) بمقدار شفرة واحدة لتستوعب الشفرة التالية وتخرج من حيز الشفرة الأولى. وفي الوقت نفسه ينفصل  $t-RNA$  المرتبط بالشفرة الأولى ليصبح حرا في السيتوبلازم. وبذا يتم احتلال الموقع  $P$  في الريبوسومة بحمض  $t-RNA$  يحمل حمضين أمينيين، ويصبح الموقع  $A$  شاغرا.
  - يأتي حمض  $t-RNA$  جديد (له شفرة مضادة مناسبة للشفرة في الموقع  $A$  وحاملا حمضه الأميني) ليرتبط في الموقع  $A$ .
  - ينفصل الحمضان الأمينيان في الموقع  $P$  ليرتبطا بالحمض الأميني في الموقع  $A$ ، ثم ينفصل حمض  $t-RNA$  في الموقع  $P$  إلى أرضية السيتوبلازم. وتتحرك الريبوسومة في الاتجاه  $T$  لتستوعب شفرة جديدة.
- وهكذا تتكرر هذه الخطوات حتى تصل الريبوسومة إلى إحدى شفرات الإيقاف التي سبقت الإشارة إليها، وعندئذ تنفصل الريبوسومة عن حمض  $m-RNA$  وتنفصل سلسلة الأحماض الأمينية التي تم تخليقها.
- ومن الجدير بالذكر أن الجزيء في الواحد من حمض  $m-RNA$  تجرى ترجمته في الوقت نفسه بواسطة عدد من الريبوسومات التي ترتبط بالجزيء في شكل متتابع، ويضمن ذلك أيضا أن نسخ الجزء المطلوب من جزيء  $DNA$  يتم عدة مرات لإنتاج عدد كبير من جزيئات  $m-RNA$  المتماثلة.
- ويلاحظ أن سلسلة عديد الببتيد (سلسلة الأحماض الأمينية) المتكونة تتخذ شكلا ثلاثي الأبعاد معيناً، وقد تنشأ روابط كيميائية بين أجزائها المختلفة، كما قد يتكون البروتين من عدد من سلاسل عديد الببتيد التي قد تتكون بينها روابط كيميائية.
- وتحتاج الخطوات المختلفة لتخليق سلاسل عديد الببتيد إلى الكثير من الإنزيمات والعوامل الكيميائية المختلفة التي لم تذكر هنا استهدافاً للتبسيط.





## الفصل الثاني

### الكروموسومات وتوريث الصفات الوراثية خريطة العائلة

لن ينسى التاريخ فضل القس النمساوي جريجور مندل *Gregor Mendel* (١٨٢٢ - ١٨٨٤) في وضع قواعد توريث الصفات وانتقالها من جيل إلى جيل وذلك من خلال دراساته على نبات البازلاء *Pisum sativum*، ولكنه لم يربط توريث الصفات بالكروموسومات. ويرجع الفضل في الربط بين الكروموسومات وسلوكها أثناء الانقسام الخلوي من ناحية وتوريث الصفات من ناحية أخرى إلى ما قال به العالم *Sutton* في عام ١٩٠٣. وينسب الفضل إلى العالم الدانمركي جوهانسن *Johannsen* في إدخال لفظ جين *Gene* في عام ١٩٠٩ والتي منها اشتق بعد ذلك كلمة *genetics* بمعنى علم الوراثة. ويعتبر العالم ولسون *E.B. Wilson* من جامعة كولومبيا هو رائد علم الوراثة الخلوية *Cytogenetics* وكان قد قدم اكتشاف العلاقة بين الكروموسومات والوراثة.

#### الكروموسومات والوراثة :

كما ذكرنا من قبل فإن الكروموسومات توجد في أزواج، حيث يتشابه كروموسوما كل زوج معا، وعلى ذلك فإن جين أية صفة يوجد عادة بصورة مزدوجة. وتكوين الخلايا التناسلية (الحيوانات المنوية والبويضات) تنقسم الخلايا المنتجة لها انقسامًا يعرف بأنه اختزالي *meiosis*، ذلك أن الخلايا الناتجة (التناسلية) تحتوى فقط على نصف عدد الكروموسومات أى المجموعة النصفية *haploid set* من الكروموسومات، وبذا يعزل جيني كل صفة أحدهما عن الآخر. وعند التزاوج يحدث الإخصاب *Fertilization* حيث يندمج الحيوان المنوي مع البويضة ويشمل ذلك تجمع كروموسومات الحيوان المنوي مع كروموسومات البويضة، وبذا فإن الزيجوت *Zygote* الناتج يحتوى على العدد الكامل من الكروموسومات *diploid set*، وبالتالي يصبح للصفة الواحدة - مرة أخرى - مجموعتان من الجينات مسئولتان عنها. ومن ذلك يتضح لنا دور الأب والأم في توريث الصفات المحمولة على الكروموسومات.

#### توريث الشق (الجنس) :

يحمل الذكور في خلاياهم الجسمية كروموسومي الجنس *XY*. وفي الانقسام الاختزالي الذى يحدث في الخصيات لتكوين الحيوانات المنوية يذهب الكروموسوم *X* في بعض الحيوانات المنوية ويذهب الكروموسوم *Y* في البعض الآخر. أما الخلايا الجسمية للإناث فهي تحمل كروموسومي الجنس *XX* ويؤدي الانقسام الاختزالي إلى بويضة حاملة للكروموسوم *X*. فإذا أخصبت البويضة بحيوان منوي يحمل الكروموسوم *Y* نتج ذكر، وإذا أخصبت بحيوان منوي يحمل الكروموسوم *X* نتجت أنثى (شكل ٣٣ ملون).

#### الصفات السائدة والصفات المتنحية :

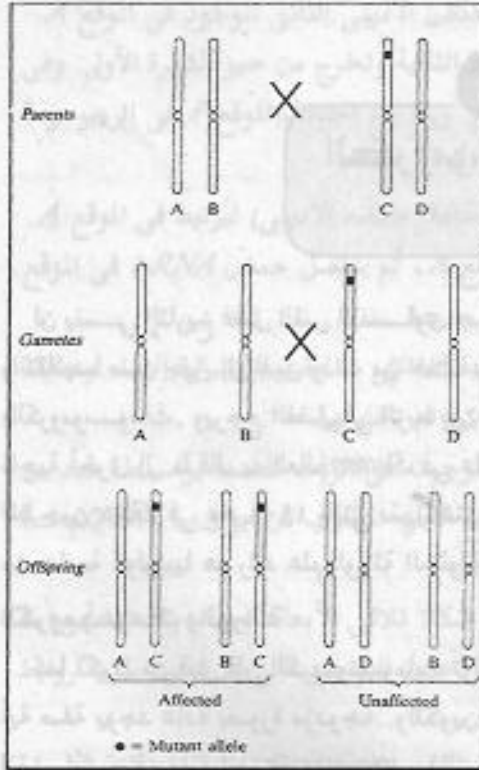
تتميز بعض الصفات الوراثية بأن جيناتها على طرازين، أحدهما سائد *dominant* والآخر مُتَنَحٍ *recessive*. ويكفى وجود الجين السائد على أحد الكروموسومين المتشابهين لكي تظهر الصفة على الفرد، أما ظهور الصفة البديلة فيلزمه وجود الجين المتنحي على كل من الكروموسومين المتشابهين. ويوصف الشخص الحامل لجينين متشابهين للصفة بأنه «نقي» *pure or homozygous*، بينما يوصف الشخص الحامل لجينين مختلفين للصفة بأنه «خليط» *hybrid or heterozygous*.

#### جينات الكروموسومات الجسمية، وجينات الكروموسومات الجنسية:

إذا وقع جين الصفة على أى من الـ ٢٢ كروموسوم جسمى توصف الصفة بأنها *Autosomal character*. وإذا وقع جين الصفة على الكروموسوم *X* أو الكروموسوم *Y* توصف الصفة بأنها مرتبطة بالجنس *Sex-linked character*.

### أمثلة لتوريث الصفات :

يوضح (شكل ٣٤) جين سائد يقع على أحد كروموسومي زوج من الكروموسومات الجسمية لأحد الأبوين، ويوضح الصف الثاني في الرسم توزيع الكروموسومات على الخلايا التناسلية للأبوين، ويوضح الصف الثالث للرسم الاحتمالات الأربعة لتجميع الخلايا التناسلية لتكوين الزيجوت في كل حالة والذي ستتكون منه خلايا الأبناء. ويوضح الرسم أن نصف عدد المواليد ستظهر على كل منهم الصفة حيث يحمل كل فرد ناتج جين واحد سائد. ويوضح الجدول الآتي عددًا من الأمراض السائدة التي تقع جيناتها على كروموسومات جسمية.



(شكل ٣٤)

شكل تخطيطي يوضح آلية توريث جين سائد لصفة مرضية. يرمز للجين هنا بالعلامة السوداء على الكروموسوم

### Autosomal Dominant Diseases

Disease	Frequency/ 1000 births
Dominant otosclerosis	3
Familial hypercholesterolaemia	2
Adult polycystic kidney disease	1.0
Multiple exostoses	0.5
Huntington disease	0.5
Neurofibromatosis	0.4
Myotonic dystrophy	0.2
Congenital spherocytosis	0.2
Polypsosis coli	0.1
Dominant blindness	0.1
Dominant congenital deafness	0.1
Others	1.9
<b>Total</b>	<b>10 / 1000</b>

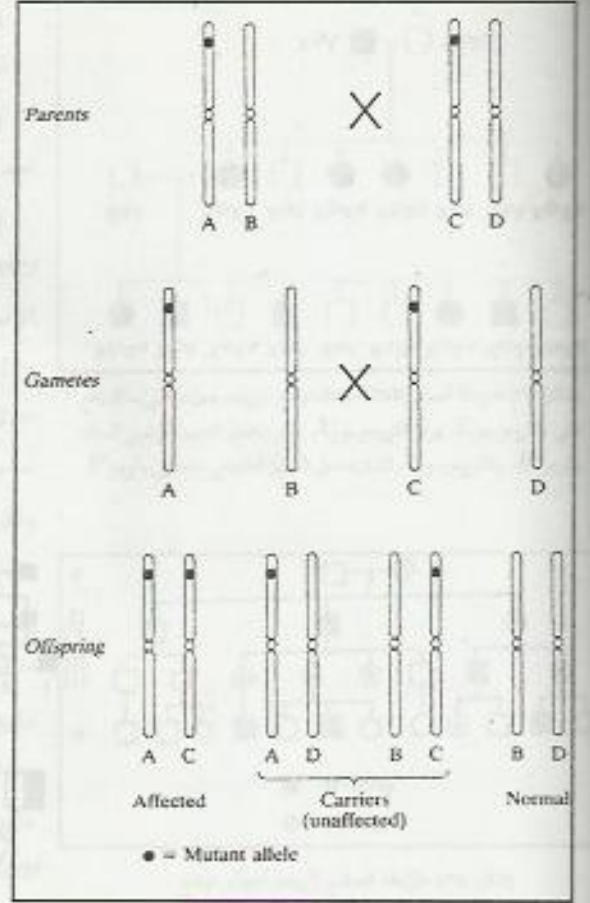
ويوضح الشكل (٣٥) جينا متنحيا يقع على أحد كروموسومي زوج من الكروموسومات الجسمية لكل من الأبوين. ويوضح الصف الثاني بالرسم توزيع الكروموسومات على الخلايا التناسلية للأبوين. ويوضح الصف الثالث بالرسم الاحتمالات الأربعة لتجميع الخلايا التناسلية لتكوين الزيجوت في كل حالة. ويوضح الرسم أن نصف عدد الأفراد الناتجين يحمل كل منهم الجين بصفة مفردة، فهم حاملون للجين دون أن تظهر عليهم الصفة لأن الجين متنح، بينما ربع عدد الأفراد الناتجين يحمل كل منهم الجين بصورة مزدوجة، وبذا تظهر عليهم الصفة، أما أفراد الربع الأخير فلا يحملون الجين. ويوضح الجدول الآتي عددًا من الأمراض المتنحية التي تقع جيناتها على كروموسومات جسمية.

### Autosomal Recessive Diseases

Disease	Frequency/ 1000 births
Cystic fibrosis	0.5
Recessive mental retardation	0.5
Congenital deafness	0.2
Phenylketonuria	0.1
Spinal muscular atrophy	0.1
Recessive blindness	0.1
Adrenogenital syndrome	0.1
Mucopolysaccharidoses	0.1
Others	0.3
<b>Total</b>	<b>2/ 1000</b>



(شكل ٣٦) : أبوان يحملان جين المهق بصورة متنحية أنجبا طفلة مهيقة



(شكل ٣٥) شكل تخطيطي يوضح آلية توريث جين منتج لصفة مرضية. يرمز للجين هنا بالقيمة السوداء على الكروموسوم

ويوضح الشكل (٣٦) نموذجاً من هذه الحالات حيث أنجب أبوان طفلة مهيقة *albino* (تغييب فيها الصبغيات اللونية من بشرة الجلد وقزحية العين)، وبدل هذا على أن كلا من الأبوين - وهما ذو منظر سوى - يحمل جيناً مفرداً لصفة المهق، وأن جين المهق - وهو يقع على الكروموسوم رقم ١١ - من كل من الأب والأم تجمعان معا في هذه الطفلة. ومن الجدير بالذكر أن الحالة ترجع إلى نقص إنزيم *Tyrosinase* الذي يقوم بتحويل الحمض الأميني *Tyrosine* إلى ميلانين. وهناك بعض المراجع تشير إلى وجود هذه الحالة عند نبي الله نوح *Noah* عليه السلام حيث كان والداه *Lamech and Betsnos* أولاد عم.

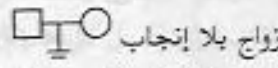
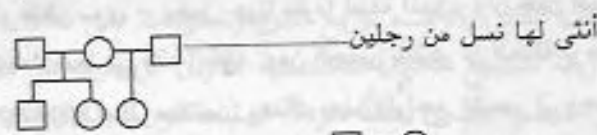
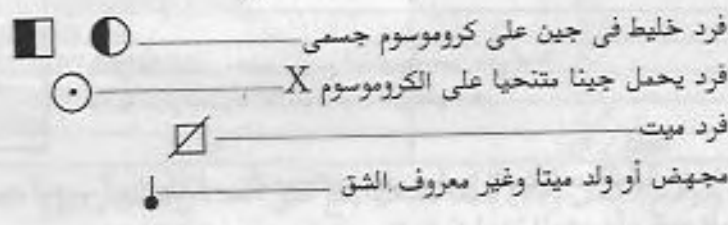
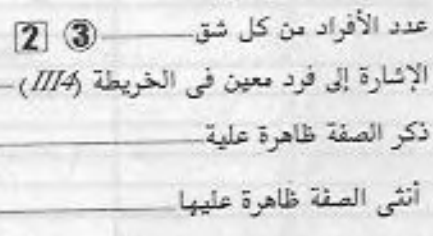
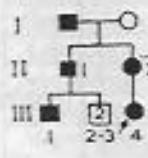
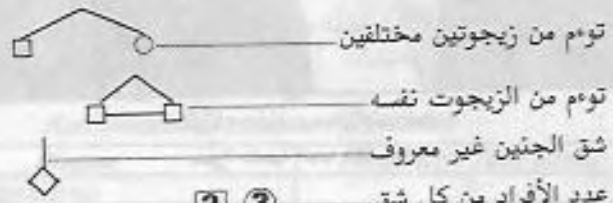
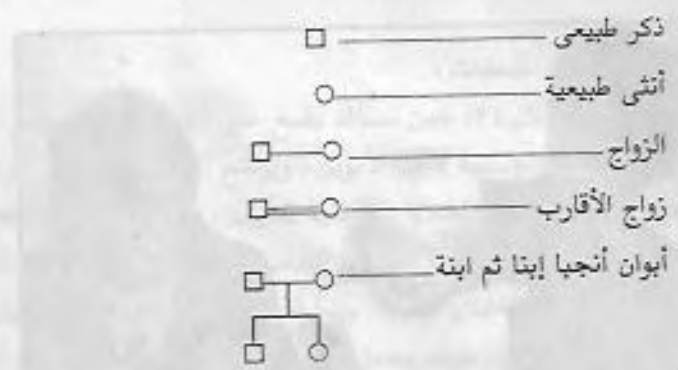
#### الصفات المرتبطة بالشفق *Sex-linked Characters* :

توجد جينات بعض الصفات على الكروموسومات الجنسية *Y*، *X*، ومن أمثلة الجينات التي تقع على الكروموسوم *Y* عامل الخصية *Testis-determining factor (TDF)*، وبذا فإن هذا العامل يُنقل من الأب إلى أولاده الذكور فقط. كما يحمل الكروموسوم *Y* الجين *MIC2Y* المستول عن الأنتيجن *I2E7* الخاص بأسطح الخلايا *A cell surface antigen*. أما الكروموسوم *X* فهو يحمل جين مرض الضعور العضلي الشديد *Severe Sex-linked Muscular Dystrophy* المعروف باسم «مرض دوتشين» *Duchene dystrophy* الذي يصاحبه ارتفاع مستوى إنزيم *Creatine kinase (CK)* حيث ينطلق من العضلات المصابة.

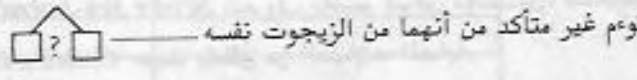
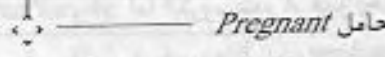
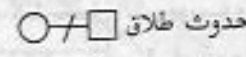
#### خريطة العائلة *Family Pedigree* :

يلجأ الباحثون في مجال الوراثة إلى عمل رسم خاص يطلق عليه اسم «خريطة العائلة» لتتبع توريث الصفات الوراثية. ويطلق على الشخص الذي يطلب الاستشارة الوراثية اسم *Consultand*. وفيما يلي إيضاح بالرموز المستعملة في خرائط العائلة :





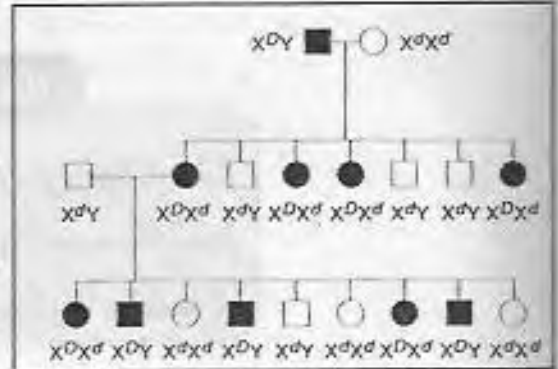
السهم يشير إلى الشخص الأول الذي ظهرت فيه الصفة موضوع الدراسة *Proband* (للأنثى *Proposita* ، للذكر *Propositus*)



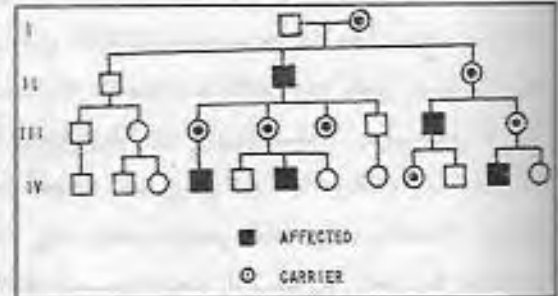
ويوضح شكل ٣٧ خريطة لصفة سائدة مرتبطة بالكروموسوم (X) كما يوضح شكل ٣٨ خريطة لصفة متنحية مرتبطة بالكروموسوم (X) ويوضح شكل ٣٩ بعض ملامح وجه الإنسان التي تؤخذ في الاعتبار عند تشخيص بعض حالات الأمراض الوراثية.

وفيما يلي بعض الصفات الجسمية غير السوية *Dysmorphic features* التي تستخدم في تشخيص بعض المشاكل الوراثية في الإنسان:

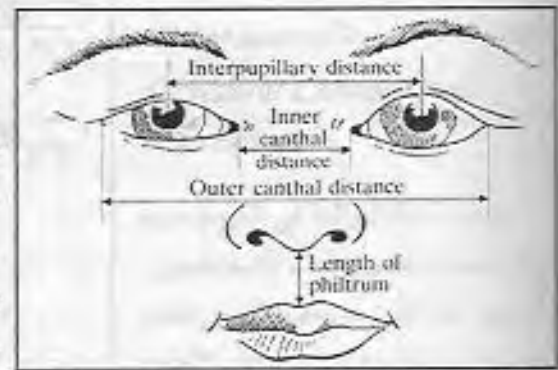
- ازدياد المسافة بين إنسانى العينين *hypertelorism*.
- نقص المسافة بين إنسانى العينين *hypotelorism*.
- طول المسافة بين الزاويتين الداخليتين للعينين *telecanthus* ولكن المسافة بين إنسانى العينين لم تزد.
- الحدود العليا لإتصال الأذن بالرأس تقع أسف الخط الواصل بين إنسانى العينين، وهو ما يوصف بأنه *low-set ears*.
- الزاوية الخارجية للعين تقع أعلى من الزاوية الداخلية لها، وهو ما يوصف باسم الميل أو الانحراف المغولى *Mongoloid slant*.
- الزاوية الداخلية للعين تقع أعلى من الزاوية الخارجية لها، وهو ما يوصف باسم الميل المضاد للانحراف المغولى *Antimongoloid slant*.
- وجود ثنية من الجلد فوق الزاوية الداخلية للعين *Epicanthic fold*.
- قصر طول المسافة بين السطح الأمامى والسطح الخلفى للجمجمة *Brachycephaly*.
- ازدياد طول المسافة بين السطح الأمامى والسطح الخلفى للجمجمة *Dolichocephaly*.
- انحناء الأصبع الخامس باليد إلى الداخل *Clinodactyly*.
- وجود تغضن عرضى واحد فى راحة اليد وهو ما يطلق عليه اسم *Simian crease*. وتوجد هذه الحالة فى بعض الأفراد المصابين بعرض داون أو عرض إدوارد أو عرض ياتو (انظر الفصل السادس).



(شكل ٣٧) خريطة أنساب لثلاثة أجيال توضح توريث جين مرضى سائد يقع على الكروموسوم X، يرمز للكروموسوم X الذي يحمل الجين الرضى السائد بالرمز X<sup>D</sup> وللکروموسوم X الذي يحمل الجين الطبيعي المتنحى بالرمز X<sup>d</sup>.



(شكل ٣٨) خريطة أنساب لأربعة أجيال توضح توريث صفة متنحية مرتبطة بالكروموسوم X.



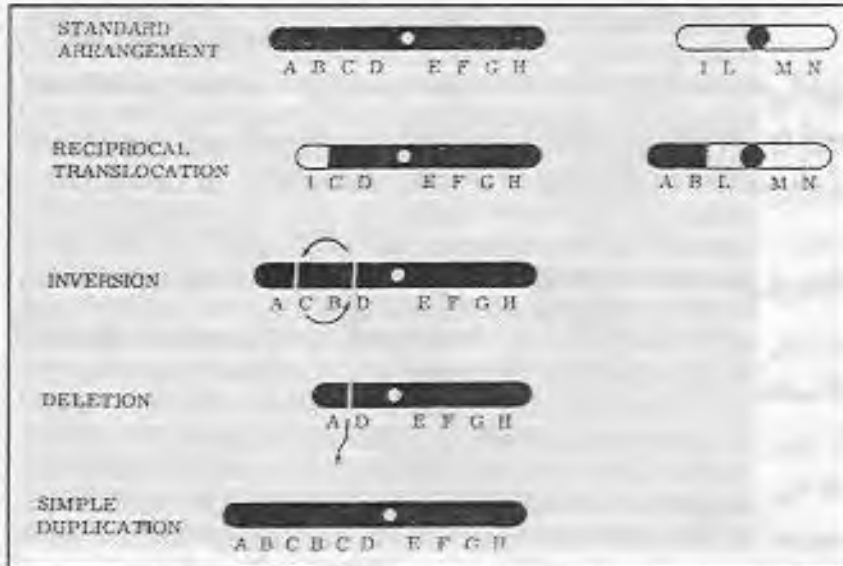
(شكل ٣٩) بعض ملامح وجه الإنسان التي تؤخذ في الاعتبار عند تشخيص بعض طرز الخلل الوراثية

## الفصل الثالث

### الشذوذ الكروموسومي - الجينات - طفرات الجينات - طفرات صندوق التماثل - الجينات الكاذبة الأجزاء الوراثية المتنقلة - إصلاح الدنا

#### الشذوذ العددي للكروموسومات : Numerical Chromosome Aberrations

يحدث أثناء الانقسام الاختزالي لتكوين الجاميطات أن يختل تصيب الخلايا الناتجة من الكروموسومات ليصبح أقل أو أكثر من نصف عدد الكروموسومات. وأغلب الحالات التي تصيب الجاميطات في الإنسان هي احتواء الجامطة على ٢٤ أو ٢٢ كروموسوماً وبهذا يختل عدد الكروموسومات بعد الإخصاب ليتكون زيجوت يحتوى على ٤٧ أو ٤٥ كروموسوماً، أي إما أن يحتوى على ثلاث نسخ من أحد الكروموسومات *Trisomy* وإما أن تحتوى خلاياه على نسخة واحدة من أحد الكروموسومات *Monosomy* على الترتيب. وتنشأ هذه الحالة عند عدم فك الارتباط *non-disjunction* (أثناء الطور الابتهادي *anaphase* في الانقسام الاختزالي) بين الكروموسومين المتشابهين أو بين الكروماتيدين الأخوين، وبذا يتجهان معاً إلى خلية واحدة وتحرم الخلية الأخرى من هذا الكروموسوم أو الكروماتيد. وبذا يكون لدينا جاميطة تحتوى على ٢٤ كروموسوماً أو جاميطة تحتوى على ٢٢ كروموسوماً، وعند حدوث الإخصاب يتكون لدينا زيجوت يحتوى على ٤٧ كروموسوماً أو ٤٥ كروموسوماً كما سبق القول. وفي الحالتين يؤدي ذلك إلى تكوين فرد يعاني من مشاكل متعددة بسبب اختلال البناء الكروموسومي له، كما سترى في الفصل السادس. وأحياناً تنشأ حالة من التنوع الفسيفسائي *mosaic* كأن تحتوى بعض خلايا الفرد على العدد الطبيعي من الكروموسومات (٤٦) ويحتوى البعض الآخر على عدد (٤٧) كروموسوماً. وينتج ذلك عن شذوذ كروموسومي اعتري إحدى الخلايا أثناء الانقسامات الخلوية المتتالية في المراحل الأولى لتكوين الجنين.



#### الشذوذ التركيبي للكروموسومات

#### Structural Chromosome Aberrations

تترتب المادة الوراثية في الكروموسوم وفق نسق معين يوصف بأنه طبيعي، وبضمن هذا الترتيب سلامة تعبير الجين عن نفسه. ولكن يحدث في بعض الأحيان أن يضطرب موقع جين أو أكثر مما يؤدي إلى مشكلة طبيعية تخضع لقواعد التوريث إذا ما أصاب هذا الاضطراب الجاميطات. ويوضح شكل (٤٠) تمازج من هذه الاضطرابات في مادة الكروموسومات ومنها ما يلي:

(شكل ٤٠) رسم يوضح أكثر طرز الشذوذ التركيبية للكروموسومات. الرسم العلوي لكروموسومين غير متماثلين في الحالة السوية، يلي ذلك الانتقال المتبادل - الانقلاب - البتر - التضاعف



### (أ) النقل *Translocation* :

قد يكون ذلك على شكل نقل متبادل *reciprocal translocation* حيث يحدث كسر عند طرف كل من كروموسومين ويتم تبادل القطعتين المنفصلتين. وقد يكون النقل على صورة التحام مركزي *Centric Fusion* يوصف بأنه *Robertsonian* (نسبة إلى العالم *Robertson*)، ويتم ذلك بين كروموسومين طرفي السنتروميير *acrocentric* حيث يحدث كسر في كل منهما قرب السنتروميير ويتلاشى الجزآن الصغيران الناتجان بينما يلتحم الجزآن اللذان يحملان السنتروميير معا وبذا يحتوى الكروموسوم الناتج على سنترومييرين *Dicentric*، وقد يكون النقل بالإبلاج *insertional* حيث يحدث كسران في كروموسوم وكسر واحد في كروموسوم آخر ثم تنتقل القطعة المنفصلة من الكروموسوم الأول لتلتحم عند موقع الكسر في الكروموسوم الثاني.

### (ب) البتر *Deletion* والكروموسوم الحلقى *Ring chromosome* :

في هذه الحالة يفقد الكروموسوم جزءا من مادته، وعادة يتلاشى الجزء البتور مادام يفقد السنتروميير *acentric fragment*. وإذا ما حدث بتر في ذراعى الكروموسوم توصف النهايات الجديدة بأنها لاصقة *sticky* ذلك أن الكروموسوم يلتف ويلتصق نهاياته معا ويوصف الكروموسوم بأنه حلقى *ring chromosome*.

### (ج) التضاعف *Duplication* :

في هذه الحالة يحدث تضاعف لجزء من مادة الكروموسوم، ويرجع ذلك إلى ما يحدث خلال خطوطى التصالب *Chiasmata* والعبور *Crossing over* اللتين تحدثان خلال الانقسام الاختزالي الذى تنتج عنه الخلايا التناسلية، حيث يحدث عبور غير متكافئ بين الكروموسومين المتماثلين *unbalanced crossing over* يؤدي إلى زيادة في أحدهما ونقص في الآخر.

### (د) الانقلاب *Inversion* :

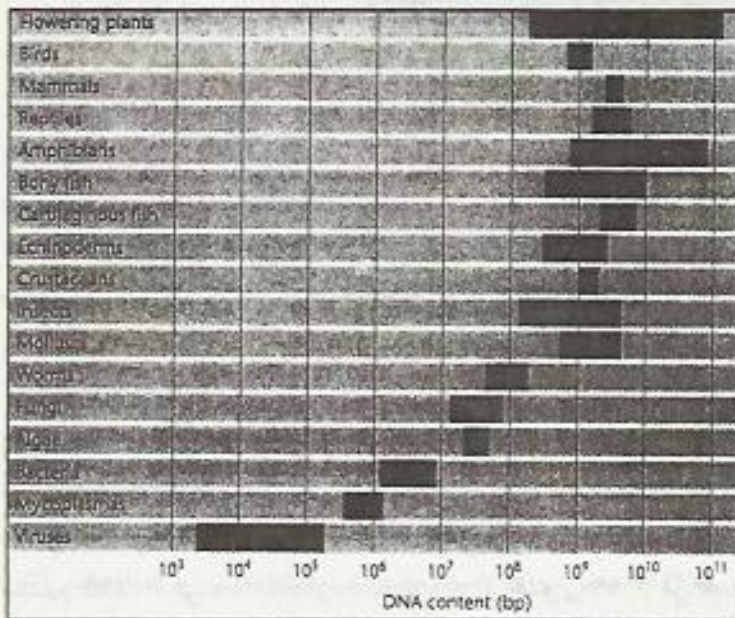
وفيه يحدث كسران في الكروموسوم وتلتف المنطقة الواقعة بين الكسرين ١٨٠° ليعاد اتصالها بباقي الكروموسوم. وإذا كان الكسران على أحد جانبي الكروموسوم يوصف الانقلاب بأنه *Paracentric*، وإذا وقع السنتروميير بين الكسرين يوصف الانقلاب بأنه *Pericentric*.

### (هـ) الكروموسوم المتساوى *Isochromosome* :

هذا نمط غير سوى من الكروموسومات حدث فيه فقْد أو بتر لأحد ذراعى الكروموسوم وتضاعف الذراع الآخر. وقد ينشأ هذا الطراز عن طريق كسر السنتروميير - أثناء الانقسام الخلوى - عرضيا بدلا من كسره فى اتجاه طولى وبذا يحتوى كل كروموسوم ناتج عن بتر من كل من الكروماتيدين بمعنى أن كل كروموسوم تتضاعف فيه نفس الجينات (لأنه يتكون من نفس الذراع من كل كروماتيد) وتنقصه جينات الذراع الآخر.

وهناك اتفاق بين المشتغلين فى علم الوراثة الخلوية *Cytogenetics* على استخدام رموز معينة للدلالة على الطرز المختلفة من الشذوذ الكروموسومى، والجدول الآتى يشمل هذه الرموز ودلالة كل منها.

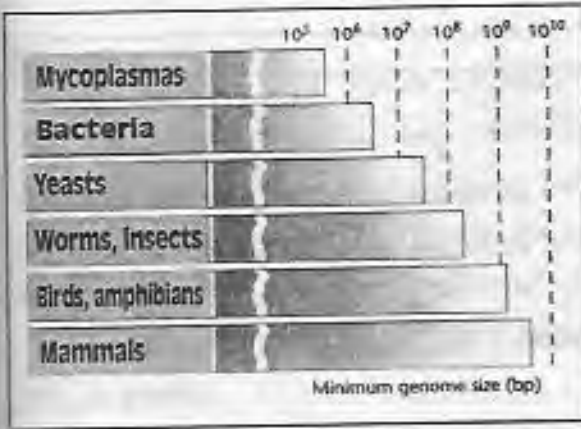
الرمز	دلالتة
<i>p</i>	الذراع القصير للكروموسوم
<i>q</i>	الذراع الطويل للكروموسوم
<i>p-ter</i>	طرف الذراع القصير للكروموسوم <i>p-terminal</i>
<i>q-ter</i>	طرف الذراع القصير للكروموسوم <i>q-terminal</i>
<i>cen</i>	السترومير
<i>hi</i>	عدم تجانس أشكال الكروموسوم في الأفراد <i>heteromorphism</i> (وسيشار إلى أسباب ذلك بعد قليل)
<i>del</i>	بتر <i>deletion</i>
<i>dic</i>	ثنائي السترومير <i>dicentric</i>
<i>dup</i>	تضاعف <i>duplication</i>
<i>i</i>	كروموسوم متساوي <i>Isochromosome</i>
<i>ins</i>	إيلاج <i>insertion</i>
<i>inv</i>	انقلاب <i>inversion</i>
<i>mat</i>	أمي الأصل <i>maternal origin</i>
<i>pat</i>	أبوي الأصل <i>paternal origin</i>
<i>r</i>	كروموسوم حلقي <i>ring chromosome</i>
<i>t</i>	انتقال <i>translocation</i>
/	فسيفسائي البناء الكروموسومي <i>mosaicism</i>
+/-	إذا ذكرت قبل رقم الكروموسوم فإنها تعني زيادة أو نقص كروموسوم كامل
+/-	إذا ذكرت بعد رقم الكروموسوم فإنها تعني زيادة أو نقص جزء من الكروموسوم



(شكل ٤١) قيمة جينوم المجموعة التصنيفية لبعض مجموعات الخلوقات

### الجينوم *The Genome* :

يقصد بالجينوم تسلسل القواعد النيتروجينية في مجمل المادة الوراثية للكائن. وهناك ما يعرف باسم *C-value* وهي حجم نصف الجينوم *haploid genome* لكائن ما. وتبلغ هذه القيمة في أصغر الفيروسات  $3.5 \times 10^3$ . وتمثل النباتات الزهرية أكبر مجموعات الأحياء من حيث حجم الجينوم (أكثر من  $10^{11} bp$ )، يلي ذلك البرمائيات (أقل قليلاً من  $10^{10} bp$ ) ثم الأسماك العظمية ( $10^9 bp$ ) ثم الأسماك الغضروفية، ويلي ذلك الثدييات والحشرات والرخسوات، وذلك على أساس الحد الأقصى لقيمة *C-value* في كل مجموعة (شكل ٤١). ويوضح الجدول في مقدمة الكتاب الجهود المبكرة للعلماء في الكشف عن جينوم عدد من كائنات منها الإنسان.



(شكل ٤٢)

الحد الأدنى لحجم الجينوم في مجموعة من الكائنات

كما يوضح شكل ٤٢ تصاعد الحد الأدنى لحجم الجينوم *minimum genome size* مع التصاعد التطوري لمجموعة من الكائنات الحية. وتجدر الإشارة إلى أن هناك اختلافا في حجم الجينوم بين الأفراد من البشر، ويمكن ملاحظة انعكاس ذلك على اختلاف أطوال بعض الكروموسومات في مجموعة من الأفراد ويعرف ذلك باسم «عدم تجانس أشكال الكروموسوم *Chromosomal heteromorphisms*» ويرجع ذلك إلى الأسباب الآتية:

١ - وجود مناطق *DNA* تكرارية لا تنسخ *non-transcribed repetitive DNA* متنوعة الأحجام في الأفراد خاصة في الذراع الطويل للكروموسوم *X* ويؤدي ذلك إلى اختلاف طول الكروموسوم *Y* بين الأفراد.

٢ - تنوع حجم الكروماتين المخالف *heterochromation* في منطقة السنترومير.

٣ - تباين أحجام المناطق من *DNA* التي تعرف بالنجوم *Satellites*. وقد استُغل ذلك معمليا في التمييز بين الأفراد كما سنرى في الفصل الخامس.

٤ - وجود المناطق الهشة *fragiles sites* التي يتباين فيها حجم *DNA* بين الأفراد، وعند هذه المناطق يسهل كسر الكروموسوم كما سنرى في الفصل السادس.

### الجينات *The Genes* : (شكلان ملونان ٤٣، ٤٤)

الجين هو منطقة من الحمض النووي *DNA* لها دور وظيفي محدد وهي تُنسخ لينتج عنها جزيئ الحمض النووي *RNA* الذي يقوم في النهاية بوظيفة معينة وذلك في التوقيت الصحيح من حياة الكائن والمكان الصحيح من جسمه. ويحمل الجين عند أحد طرفيه جزءا يعرف باسم المنطقة المنظمة *regulatory region*، وهي تستقبل إشارة *signal* معينة ترد عن أجزاء أخرى من الجينوم أو من البيئة بما يؤدي إلى تحفيز عملية النسخ. وعند بداية عملية النسخ يرتبط إنزيم *DNA polymerase* مع تتابعات الحمض النووي *DNA* عند جزء من المنطقة المنظمة تقع مجاورة للمنطقة التي ستُنسخ. ويطلق على هذه التتابعات اسم بروجموتار *promoter* أما الطرف الآخر للجين فهو يحمل إشارة إنهاء «*Termination signal*» تنهي عملية النسخ. ويطبق الوصف السابق على جينات الكائنات أوليات النواة *prokaryotes*. أما في الكائنات حقيقيات النواة *Eukaryotes* فإن الجين يحتوي على أجزاء غامضة الوظيفة تعرف باسم «إنترونات *Introns*»، بينما تعرف الأجزاء الأخرى باسم «إكسونات *Exons*». ويتم نسخ الإنترونات - كجزء من الجين - مع الإكسونات إلى الحمض النووي *m-RNA* ثم يتم قص الأجزاء من هذا الحمض التي كونتها الإنترونات، بينما تلتحم الأجزاء الأخرى من حمض *m-RNA* التي نسختها الإكسونات وذلك بالاستعانة بإنزيمات تعرف باسم *spliceosomes*. ومما سبق ندرك أن الجين يتكون من جزء منظم وإشارة إنهاء وجزء ينسخ يحتوي على إنترونات وإكسونات. وتجدر الإشارة إلى أن عدد الإكسونات في الجين يساوي (عدد الإنترونات + ١). كما يلاحظ في الثدييات بصفة عامة كبر حجم الجين (يبلغ في المتوسط *16.6kb*) بينما يقل طول حمض *m-RNA* الناتج عن الجين كثيرا عن ذلك (يبلغ في المتوسط *2.2kb*). ويرجع هذا إلى كبر حجم الإنترونات وكثرتها في الثدييات. كما يقع بين الجينات عادة أجزاء متفاوتة الأطوال من الحمض النووي *DNA* تعرف باسم *Intergenic regions* وهذه لا يجري نسخها وهي تعرف أيضا باسم *Nontranscribed Spacers*. وفي البكتيريا يتفاوت حجم الجينوم ما بين *0.58Mb* في *Mycoplasma genitalium* إلى حوالي *8 Mb* في *Saccharopolyspora erythraea* ويرجع هذا التفاوت الكبير في حجم الجينوم هنا إلى تفاوت في عدد الجينات وليس إلى الإنترونات - وهي نادرة جدا في البكتيريا - ولا إلى المناطق البينية التي سبقت الإشارة إليها. ويبلغ أقل عدد من الجينات ممكن أن يتواجد في البكتيريا حوالي ٣٠٠ جين.



ويوضح البيان التالي أعداد الجينات في عدد من الكائنات:

٤٠٠٠	<i>E. coli</i>	بكتيريا
٦٠٠٠	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	خميرة الخبز
١٣٥٠٠	<i>Caenorhabditis elegans</i>	دودة خيطية
٢٥٠٠٠	<i>Arabidopsis thaliana</i>	نبات
٤٠,٠٠٠	<i>Homo sapiens</i>	الإنسان

وتجدر الإشارة إلى أن الجينات تتنوع وظائفها العامة، فعلى سبيل المثال هناك جينات مسؤولة عن إنتاج مركبات بنائية وأخرى مسؤولة عن تنظيم عمل جينات أخرى. ويطلق على الطراز الأول اسم جينات تركيبية *Structural genes* والثاني اسم جينات تنظيمية *Regulatory genes*.

ويوضح شكل (٤٥) خريطة جينية للإنسان *Human gene map* موقع على الكروموسومات فيها عدد من الجينات الخاصة بالعديد من الصفات الوراثية.

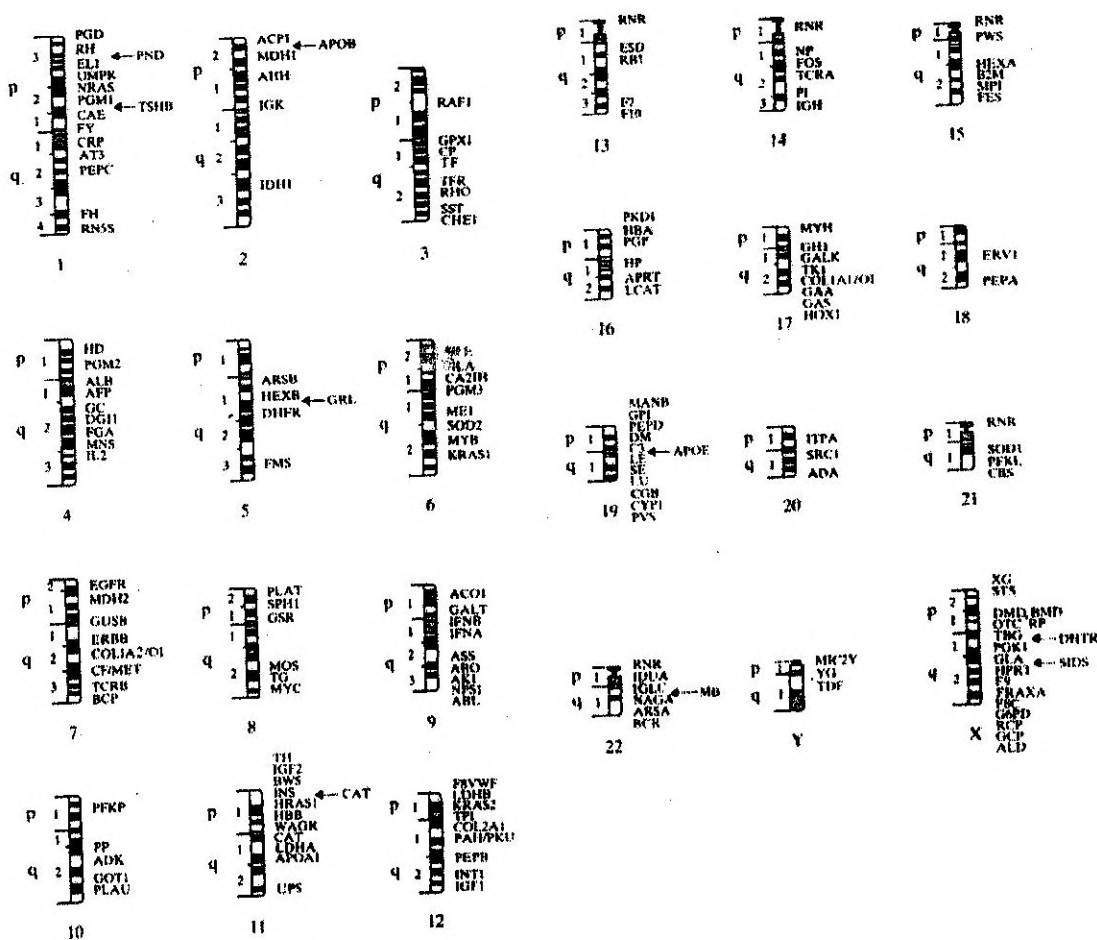
وبالنسبة لمجموعات الدم المشار إليها في خريطة الجينات سالفة الذكر تجدر الإشارة إلى أن هذه المجموعات تعتمد على طبيعة الأنتجسات على سطح خلايا الدم الحمراء، وهناك حوالي ٤٠٠ مجموعة من هذه الأنتجسات. ويوضح الجدول الآتي بعض طرز مجموعات الدم في الإنسان.

#### Examples of human blood groups

Blood group	Chromosomal location
ABO	9q34
Rhesus	1p34 p36.2
Kell	?
Duffy	1p21-q23
Kidd	2
Lutheran	19
Lewis	19
PI	22q11
MNS	4q28-31

#### طفرات الجينات :

تمثل بعض الطفرات أحد أسباب الأمراض الوراثية. ويعتبر جزيء الحمض النووي *DNA* من ضمن أكثر الجزيئات البيولوجية حساسية للمؤثرات الخارجية والداخلية مما يجعله عرضة للتغيير على رغم أن انتقال الصفات الوراثية من جيل إلى جيل يتطلب ثبات تركيب هذا الجزيء. ويتأثر تركيب جزيء *DNA* بالإشعاع المؤين *ionizing radiation*، والأشعة فوق البنفسجية *ultraviolet radiation* والطاقة الحرارية *thermal energy* وكذلك يتأثر بالكثير من المواد الكيميائية منها ما ينتج أصلا من داخل الخلية ذاتها خلال العمليات الحيوية. وتعرف التغييرات الحادثة في جزيء الحمض النووي باسم طفرات *mutations*، وتعرف العوامل التي تسبب الطفرات باسم مُطفرات *mutagens*. وطفرات الجينات لا يمكن رؤيتها بالمجهر الضوئي إذ إنها تكون على المستوى الجزيئي، وهناك وسائل معملية أخرى للكشف عنها. وكثيرا ما يطلق على الجين الأصلي غير الطافر وصف *wild-type* أي



Some of the more important assignments to the human gene map

ABL	9	Onc gene: Abelson strain of murine leukaemia virus	BCP	7	Blue cone pigment
ABO	9	ABO blood group	BCR	22	Breakpoint cluster region
AC01	9	Acanitase, soluble	B2M	15	Beta-2 microglobulin
ACP1	2	Acid phosphatase-1	BMD	X	Becker muscular dystrophy
ADA	20	Adenosine deaminase	BWS	11	Beckwith-Wiedemann syndrome
ADK	10	Adenosine kinase	C3	10	Complement component 3
AFP	4	Alpha-fetoprotein	CAE	1	Cataract, zonular pulverulent
AHH	2	Aryl hydrocarbon hydroxylase	CA21H	6	Congenital adrenal hyperplasia
AK1	9	Adenylate kinase-1 (soluble)	CAT	11	Catalase
ALB	4	Albumin	CBS	21	Cystathionine beta-synthetase
ALD	X	Adrenoleucodystrophy	CF	7	Cystic fibrosis
APOA1	11	Apolipoprotein A-1	CGB	19	Chorionic gonadotrophin, beta chain
APOB	2	Apolipoprotein B	CHE1	3	Cholinesterase 1
APOE	19	Apolipoprotein E	COL1A1/O1	17	Collagen type I, alpha-1 chain
APRT	16	Adenine phosphoribosyltransferase	COL1A2/O1	7	Collagen type I, alpha-2 chain/osteogenesis imperfecta
ARSA	22	Arylsulphatase A	COL2A1	12	Collagen type II, alpha-1 chain
ARSB	5	Arylsulphatase B	CP	3	Caeruloplasmin
ASS	9	Argininosuccinate synthetase	CRP	1	C-reactive protein
AT3	1	Antithrombin III	GYP1	19	Phenobarbitone-inducible P450

(شكل 10) خريطة جينات الانسان Human gene map عليها توقيع بعض الجينات الهامة

DGHI	4	Dentinogenesis imperfecta	IGLC	22	Gene (cluster) for lambda light chain
DHFR	5	Dihydrofolate reductase	IL2	4	Interleukin 2
DI1TR	X	Dihydrotestosterone receptor	INS	11	Insulin
DMD	X	Duchenne muscular dystrophy	INT1	12	Oncogene INT1: putative murine mammary cancer oncogene
DM	19	Myotonic dystrophy			
EGFR	7	Epidermal growth factor receptor	TTPA	20	Inosine triphosphatase
EL1	1	Eliptocytosis-1	KRAS1	6	Kirsten rat sarcoma proto-oncogene-1
ERBB	7	Oncogene ERBB	KRAS2	12	Kirsten rat sarcoma proto-oncogene-2
ERV1	18	Oncogene ERV1			
ESD	13	Esterase D	LCAT	16	Lecithin-cholesterol acyltransferase
F7	13	Clotting factor VII	LDHA	11	Lactate dehydrogenase A
F8C	X	Clotting factor VIII	LDHB	12	Lactate dehydrogenase B
F8VWF	12	von Willebrand factor/disease	LE	19	Lewis blood group
F9	X	Clotting factor IX	LU	19	Lutheran blood group
F10	13	Clotting factor X	MANB	19	Lysosomal alpha-D-mannosidase
FES	15	Onc. gene: feline sarcoma virus	MB	22	Myoglobin
FGA	4	Fibrinogen, alpha chain	MDH1	2	Malate dehydrogenase, soluble
FH	1	Fumarate hydratase	MDH2	7	Malate dehydrogenase, mitochondrial
FMS	5	Oncogene FMS (McDonough feline sarcoma virus)	ME1	6	Malic enzyme
FOS	14	Oncogene FOS: FBJ osteosarcoma virus	MET	7	Oncogene: MET
FRAXA	X	Fragile X syndrome	MIC2Y	Y	Surface marker recognized by monoclonal antibody 12E7
FY	1	Duffy blood group			
GAA	17	Acid alpha-glucosidase	MNS	4	MN blood group
GALK	17	Galactokinase	MOS	8	Onc. gene: Moloney murine sarcoma virus
GALT	9	Galactose-1-phosphate uridylyltransferase	MPI	15	Mannose phosphate isomerase
GAS	17	Gastrin	MYB	6	Onc. gene: avian myeloblastosis virus
GC	4	Group-specific component	MYC	8	Onc. gene: myelocytomatosis virus
GCP	X	Green cone pigment (deutan colourblindness)	MYH	17	Myosin heavy chain
GH1	17	Growth hormone	NAGA	22	N-Acetyl-alpha-D-galactosaminidase
GLA	X	Alpha-galactosidase A	NP	14	Nucleoside phosphorylase
GOT1	10	Glutamate oxaloacetate transaminase soluble	NPS1	9	Nail-patella syndrome
G6PD	X	Glucose-6-phosphate dehydrogenase	NRAS	1	Oncogene NRAS
GPI	19	Glucose phosphate isomerase	OTC	X	Ornithine transcarbamylase
GPX1	3	Glutathione peroxidase-1	PAH/PKU	12	Phenylalanine hydroxylase/phenylketonuria
GRL	5	Glucocorticoid receptor	PEPA	18	Peptidase A
GSR	8	Glutathione reductase	PEPB	12	Peptidase B
GUSB	7	Beta-glucuronidase	PEPC	1	Peptidase C
HBA	16	Haemoglobin alpha chain	PEPD	19	Peptidase D
HBB	11	Haemoglobin beta chain	PFKL	21	Phosphofructokinase, liver
HD	4	Huntington disease	PFKP	10	Phosphofructokinase, platelet
HEXA	15	Hexosaminidase A	PGD	1	6-Phosphogluconate dehydrogenase
HEXB	5	Hexosaminidase B	PGK1	X	Phosphoglycerate kinase
HFE	6	Haemochromatosis	PGM1	1	Phosphoglucomutase-1
HLA	8	Human leucocyte antigens	PGM2	4	Phosphoglucomutase-2
HOX1	17	Homeo box region 1	PGM3	6	Phosphoglucomutase-3
HP	16	Haptoglobin	PGI	16	Phosphoglycolate phosphatase
HPRT	X	Hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase	PI	14	Alpha-1-antitrypsin
HRAS1	11	Harvey rat sarcoma-1 proto-oncogene	PKD1	16	Adult polycystic kidney disease
IDH1	2	Isocitrate dehydrogenase, soluble	PLAT	8	Tissue plasminogen activator
IDUA	22	Alpha-1-iduronidase	PLAU	10	Urokinase plasminogen activator
IFNA	9	Interferon, leucocyte	PND	1	Pronatriodilantin
IFNB	9	Interferon, fibroblast	PP	10	Inorganic pyrophosphate
IGF1	12	Insulin growth factor 1	PVS	19	Poliovirus sensitivity
IGF2	11	Insulin-like growth factor 2	PWS	15	Prader-Willi syndrome
IGH	14	Immunoglobulin heavy chain gene cluster	RAF1	3	Oncogene RAF1
IGK	2	Gene (cluster) for kappa light chain	RB1	13	Retinoblastoma
			RCP	X	Red cone pigment (protan colourblindness)
			RH	1	Rhesus blood group

تابع (شكل ٤٥)



RHO	3	Rhodopsin	TCRB	7	T-cell receptor beta chain
RN55	1	5S RNA gene(s)	TDF	Y	Testis determining factor
RNR	13-15	Ribosomal RNA	TF	3	Transferrin
	21, 22		TFR	3	Transferrin receptor
RP	X	X-linked retinitis pigmentosa	TG	8	Thyroglobulin
SE	19	Secretor	TH	11	Tyrosine hydroxylase
SIDS	X	Mucopolysaccharidosis type II	TK1	17	Thymidine kinase, soluble
SPH1	8	Spherocytosis	TPI	12	Triose phosphate isomerase
SOD1	21	Superoxide dismutase, soluble	TSHB	1	Thyroid stimulating hormone, beta polypeptide
SOD2	6	Superoxide dismutase, mitochondrial	UMP5K	1	Uridine monophosphate kinase
SRC1	20	Oncogene SRC (Rous sarcoma)	UPS	11	Uroporphyrinogen-1 synthase
SST	3	Somatostatin	WAGR	11	Wilms tumour/aniridia/gonadoblastoma/retardation
STS	X	Steroid sulphatase	XG	X	Xg blood group
TBG	X	Thyroid binding globulin	YG	Y	Y homologue of Xg
TCRA	14	T-cell receptor alpha polypeptide			

تابع (شكل ٤٥)

Original DNA		CGATCGCAA
Messenger RNA		GCUAGCGUU
Codes for		ala/ser/val/
(a) Frameshift mutation	DNA =	CGGATCGCAA
	mRNA =	GCCUAGCGUU
Now codes for		ala/STOP
(b) Substitution mutation	DNA =	AGATCGCAA
	mRNA =	UCUAGCGUU
Now codes for		ser/ser/val
(c) Samesense mutation	DNA =	CGGTCGCAA
	mRNA =	GCCAGCGUU
Still codes for		ala/ser/val/
* = Mutation		

(شكل ٤٦) طرز التغييرات في الحمض النووي DNA وتدايعاتها. السطر الأول يوضح القواعد النيتروجينية بالحمض النووي - السطر الثاني يوضح حمض DNA الرسول الذي تم نسخه - السطر الثالث يوضح الأحماض الأمينية التي تم ترجمتها. عند a تم إضافة القاعدة النيتروجينية G إلى الحمض النووي مما أدى إلى تغيير ثلاثيات الشفرات الوراثية ونشأت شفرة إيقاف UAG. عند b حدث استبدال للقاعدة النيتروجينية C وبالتالي تغيرت الشفرة الأولى مما أدى إلى وضع الحمض الأميني ser بدلا من الحمض الأميني ala. عند c حدث استبدال للقاعدة الثالثة G ولكن الشفرة الأولى الجديدة دلت على الحمض الأميني نفسه ala.

الجين الطبيعي الذي لم يطرأ عليه تغيير. ومن الثابت أن المادة الوراثية لديها آليات لمعالجة التغييرات الحادثة بها لإعادتها إلى حالتها السوية، إلا أن نجاح هذه الآليات لا يتحقق دائما. وإذا حدثت الطفرة في خلية تناسلية فإنها تورث، وقد تسبب الطفرات في الخلايا الجسمية سرطاناً أو تعجل بحدوث الشيخوخة: وفيما يلي نماذج من هذه الطفرات:

الطفرات النقطية *Point Mutations*: (شكل ٤٦)  
أولا: استبدال قاعدة *Base Substitution*:

حيث يستبدل في الحمض النووي DNA للجين زوج من القواعد النيتروجينية بآخر. ويحدث ذلك في نمطين.

(أ) استبدال انتقالي *Transition*:

وفيه تستبدل قاعدة بقاعدة أخرى من نفس المجموعة الكيميائية، أي قاعدة من البيورينات *Purines* بقاعدة أخرى من المجموعة نفسها، فمثلا تستبدل A إلى G أو G إلى A - أو تستبدل قاعدة من البيريميديات *Pyrimidines* بقاعدة أخرى من المجموعة نفسها فمثلا تستبدل C إلى T أو T إلى C.

(ب) استبدال مستعرض *Transversion*:

وفيه تستبدل قاعدة بقاعدة أخرى من المجموعة الكيميائية الأخرى، أي تستبدل قاعدة من البيورينات بقاعدة من البيريميديات فمثلا C إلى A إلى T إلى G إلى T إلى A إلى G. أو تستبدل قاعدة من البيريميديات بقاعدة من البيورينات، فمثلا A إلى C إلى G إلى T. وفي جميع الحالات السابقة تستبدل القاعدة على الشريط الآخر لحمض DNA لينتج الارتباط الصحيح بين شريطي الحمض النووي DNA.

وينتج عن الطفرات النقطية أحد التداعيات الآتية:

### ١- استبدالات صامتة (لها الدلالة نفسها) (*Silent Substitution (Same sense mutations)*):

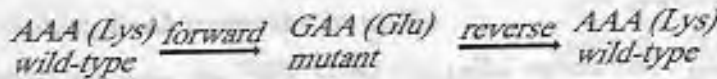
وفيها تغير الطفرة شفرة أحد الأحماض الأمينية إلى شفرة أخرى للحمض الأميني نفسه. مثال ذلك تغير الشفرة *AGG* إلى الشفرة *AGA* وكلاهما للحمض الأميني أرجنين.

### ٢- طفرات عكسية (*Reverse mutations*):

وهذه تحدث على مرحلتين، وليس لها تأثير في عملية النسخ، وهي على طرازين:

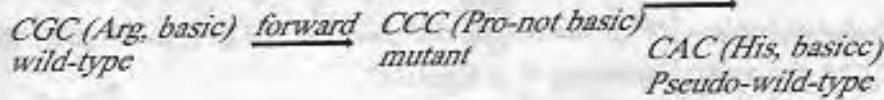
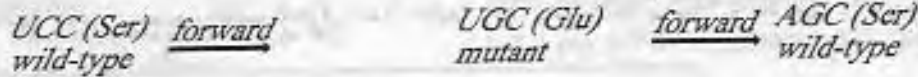
### (أ) طفرات عكسية مثلية (*Exact reverse mutations*):

وفيها تحدث طفرة نقطية تغير من مدلول الشفرة الوراثية ثم تحدث طفرة أخرى في نفس موقع الطفرة الأولى تعكس فعل الطفرة الأولى وتعيد الشفرة إلى حالتها الطبيعية.



### (ب) طفرات عكسية مكافئة (*Equivalent reverse mutations*):

وفيها تحدث طفرة نقطية تنتج شفرة تدل على حمض أميني مختلف ثم تحدث طفرة نقطية أخرى للشفرة الجديدة لتعطي شفرة تدل على الحمض الأميني الأصلي ولكنها شفرة مختلفة عن الأولى إذ إن لعظم الأحماض الأمينية أكثر من شفرة. وفي حالات أخرى تحدث للشفرة الوراثية طفرة نقطية تنتج شفرة تدل على حمض أميني ذي خواص تختلف عن خواص الحمض الأميني الأول ثم تحدث طفرة أخرى للشفرة نفسها ينتج عنها شفرة تخالف الشفرة الأولى وتدل على حمض أميني يختلف عن الحمض الأميني الأول ولكن يشابهه في خواصه.



### ٣- طفرات تغير الدلالة (*Missense mutations*):

حيث تستبدل شفرة أحد الأحماض الأمينية بشفرة أخرى لحمض أميني آخر. وقد تكون الشفرة الجديدة لحمض أميني مشابه في خواصه للحمض الأول، مثال ذلك طفرة الشفرة *AAA* للحمض الأميني ليسين إلى *AGA* للحمض الأميني أرجنين مما لا يغير كثيرا من خواص البروتين، وتوصف الطفرة بأنها طفرة «مناظرة» *Synonymous*. وعلى العكس من ذلك قد تكون الشفرة الجديدة لحمض أميني مختلف في خواصه عن الحمض الأول. مثال ذلك طفرة الشفرة *UUU* للحمض الأميني «فينيل آلانين» (وهو *hydrophobic*) إلى الشفرة *UCU* للحمض الأميني «سيرين» (وهو *Polar*) مما يغير من خواص البروتين. وتوصف الطفرة بأنها طفرة «غير مناظرة» *Nonsynonymous*.

### ٤- طفرات غير دالة (*Nonsense mutations*):

وفيها تحل شفرة إيقاف *Stop Codon* محل شفرة أحد الأحماض الأمينية. مثال ذلك طفرة الشفرة *CAG* للحمض الأميني «جلوتامين» إلى شفرة الإيقاف *UAG*.

### ثانياً: طفرات الإضافة أو الحذف (*Addition or deletion mutations*):

وهذه تحدث لأزواج الدي أوكسي نيوكليوتيدات، وقد تحدث لزوج دي أوكسي نيوكليوتيد واحد *Single*، أو لعدد من أزواج الدي أوكسي نيوكليوتيدات *Multiple*.

وبما أن ترجمة حمض *m-RNA* الناتج تتم على أساس كل ثلاثة نيوكليوتيدات متتالية فإن هذا الطراز من الطفرات يغير من جميع الشفرات التالية لموقع الطفرة حتى نهاية الجين، وبهذا توصف الطفرة بأنها طفرة «الزحزحة الشاملة» *Frameshift mutation*.

ومن الجدير بالذكر أن طفرات الحمض النووي *DNA* لا تقتصر تداعياتها على ما يحدث منها في المناطق التي تنسخ إلى *m-RNA* أو تترجم إلى بروتين، بل إن حدوث طفرات في مناطق أخرى (مثل المناطق المنظمة والمناطق التي ترتبط بإشارات خلوية أو إنزيمات خلال عمليات النسخ وحذف الإنترونات والترجمة)، غالباً ما يحول أيضاً دون تأديتها لوظائفها، أو يبطلها من أداؤها مما يؤثر بالسلب على الأنشطة الحيوية. وبصفة عامة يصعب توقع تداعيات مثل هذه الطفرات لأنها تعتمد على اعتبارات متعددة.

### آليات حدوث الطفرات:

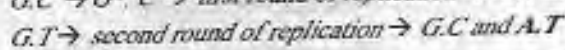
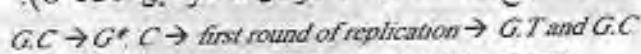
تحدث الطفرات الجينية وفقاً للآليات الثلاث الآتية:

#### أولاً: استبدال قاعدة *Base replaxement*:

يحدث ذلك بسبب ظهور نظائر للقاعدة النيتروجينية *base analogs*، ويتم ذلك في الظروف الآتية:

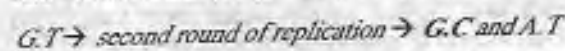
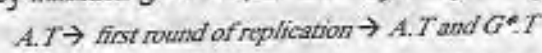
(أ) تتخذ كل قاعدة من القواعد النيتروجينية الأربع التي تدخل في تركيب المادة الوراثية *DNA* نمطاً معيناً في ترتيب ذراتها والروابط بين الذرات، ويعرف هذا النمط باسم «الهيئة كيتو *Keto form*»، وهي الهيئة الأكثر شيوعاً (شكل ملون ٤٧) إلا أن هذه الهيئة قد تتخذ هيئة أخرى تعرف باسم «الهيئة إينول *Enol form*»، ويعرف الانتقال من هيئة إلى أخرى باسم «الانتقال التكراري *tautomeric shift*»، كما يطلق على هذه النظائر اسم «المتكررات *tautomers*». والنقطة الهامة هنا أن الهيئة إينول لأية قاعدة من القواعد النيتروجينية الأربع لا تتزوج مع قاعدة نيتروجينية أخرى وفق النظام الطبيعي. والشئ نفسه يحدث مع هيئة أخرى نادرة للقواعد النيتروجينية تعرف باسم «الهيئة إيمينو *Imino form*». ففي الشكل الملون (٤٨) نجد أن القاعدة النيتروجينية في أي من هيئاتها النادرة يرسم بجانب الحرف الدال عليها (•). وعلى ذلك يرتبط *C\** بالأدينين، *T\** يرتبط بالجوانين، *A\** يرتبط بالسيوسين، *G\** يرتبط بالثايمين.

وتؤدي هذه التغيرات في ازدواج القواعد إلى حوث استبدال انتقالي *Transition* نتيجة تورات تضاعف الحمض النووي *DNA* حيث نجد مثلاً (شكل ٤٩ ملون) أن *A.T* تحل محل *G.C* (مع ملاحظة أن *G\** سرعان ما تعود إلى الحالة *G*).



والخلاصة هي إنتاج شكل طافر من الحمض النووي *DNA* نتيجة تغير هيئة الجوانين لفترة محدودة أثناء تضاعف هذا الحمض وذلك وفقاً لتسلسل الأحداث الموضح.

وإذا حدث أثناء التضاعف (*A.T*) أن القاعدة الوافدة (الجوانين مثلاً) حدث لها انتقال إلى الطراز *enol* فإنها سوف ترتبط مع الثايمين وسيترتب على ذلك في النهاية أن التضاعف سيعطي *G.C* وبذا يكون حدث استبدال انتقالي *transition* وفقاً لما يلي:



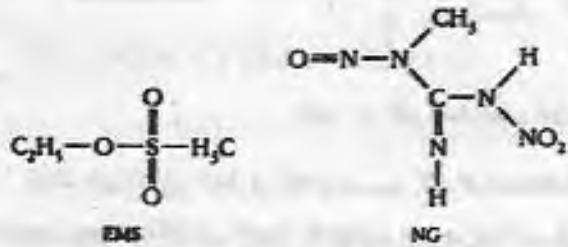
(ب) يحدث ظهور نظير للقاعدة النيتروجينية هنا عندما تتأين القاعدة تلقائياً *spontaneously ionized*. فمثلاً المركب *5-bromouracil (5-BU)* هو نظير للثايمين ويحمل ذرة بروم *bromine* في موقع ذرة الكربون رقم (٥) بدلاً من مجموعة *CH<sub>3</sub>* الموجودة في الثايمين. ويرتبط هذا المركب وهو على الهيئة *Keto* بالأدينين، أي إنه يحل محل الثايمين في هذا الصدد (شكل ملون ٥٠). إلا أن وجود ذرة البروم في هذا المركب يؤدي غالباً إلى تغيير توزيع الإلكترونات في حلقة المركب مما ينتج عنه أحد مسارين هما: أن تظهر الهيئة *enol* للمركب أو أن تظهر للمركب هيئة متأينة *ionized*. وفي الحالة الأخيرة فإن المركب يزواج القاعد النيتروجينية «جوانين» (شكل ملون ٥٠ ب). وتكون النتيجة - مع توالي تضاعف المادة الوراثية - حدوث استبدال انتقالي *G.T* → *A.T* or *A.T* → *G.C transition*.



ويعطى *2-aminopurine (2-AP)* مثالا آخر لركب مطفر وهو يدخل في تركيب الحمض النووي *DNA* ليزاوج الثايمين بدلا من الأدينين (شكل ملون ٥١ أ)، وبذلك فهو يعتبر نظيرا *analog* للأدينين. ولكن عند إضافة «بروتون» لهذا المركب *Protonated* فإنه عند يزاوج السيتوسين: ويوصف ذلك بأنه «خطأ الأزواج» *mispairing* (شكل ملون ٥١ ب). وعلى ذلك فإذا ازدوج *2-AP* مع الثايمين يحدث استبدال انتقالي *A.T → G.C transition* عند حدوث تضاعف للحمض النووي *DNA*.  
وبما ما تزاوج *2-AP* مع السيتوسين فإن الاستبدال الانتقالي *G.C → A.T* يحدث.

### ثانياً: تغيير القاعدة *Base alteration*

هناك بعض المركبات الكيميائية التي تسبب طفرات ليس بسبب دخولها ضمن بناء الحمض النووي *DNA*، ولكن بسبب قوتها على تغيير التركيب الكيميائي للقواعد النيتروجينية. ومن هذه المركبات عوامل القولنس *Alkylating agents* مثل *Ethyl* و *methanesulfonate (EMS)* و *nitrosoguanidine (NG)* (شكل ٥٢).



(شكل ٥٢)

التركيب الكيميائي لمركبين يسبب الطفرات

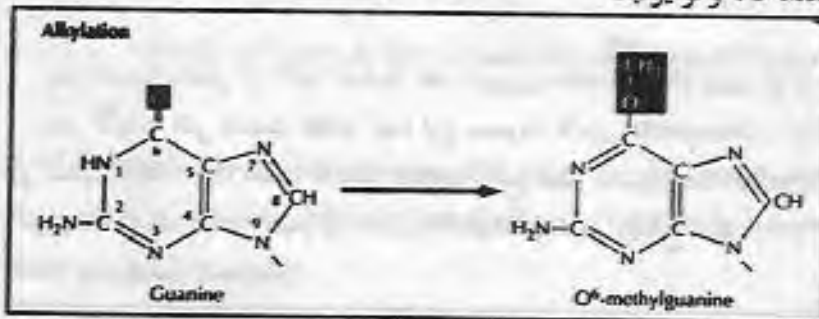
Ethyl methanesulfonate (EMS)

Nitrosoguanidine (NG)

وهما من عوامل الألكلة

وتضيف هذه المركبات مجموعة مثيل أو مجموعة إيثيل إلى القاعدة النيتروجينية.

ويوضح (الشكل الملون رقم ٥٣) إضافة مجموعة الإيثيل *alkylation* إلى ثرة الأوكسجين رقم ٤ في كل من الجوانين والثايمين مما يجعل الجوانين يرتبط مع الثايمين ويجعل الثايمين يرتبط مع الجوانين، وفي الحالة تغيير القواعد الجوانين فإن تضاعف الحمض النووي سيؤدي إلى حدوث استبدال انتقالي *Transition G.C → A.T*. كما يوضح الشكل ٥٤ إضافة مجموعة مثيل إلى الجوانين لينتج *O<sup>6</sup> Methylguanine*، وهو يرتبط مع الثايمين بدلا من السيتوسين.



(شكل ٥٤) ألكلة الجوانين

### ثالثاً: عطب القواعد *Base damage*

يسبب عدد كبير من المواد المطفرة عطب القواعد النيتروجينية في موقع معين من الحمض النووي *DNA* مما يحول دون قيام إنزيم *DNA-Polymerase* بنوره، وبالتالي لا يحدث تضاعف للحمض النووي.

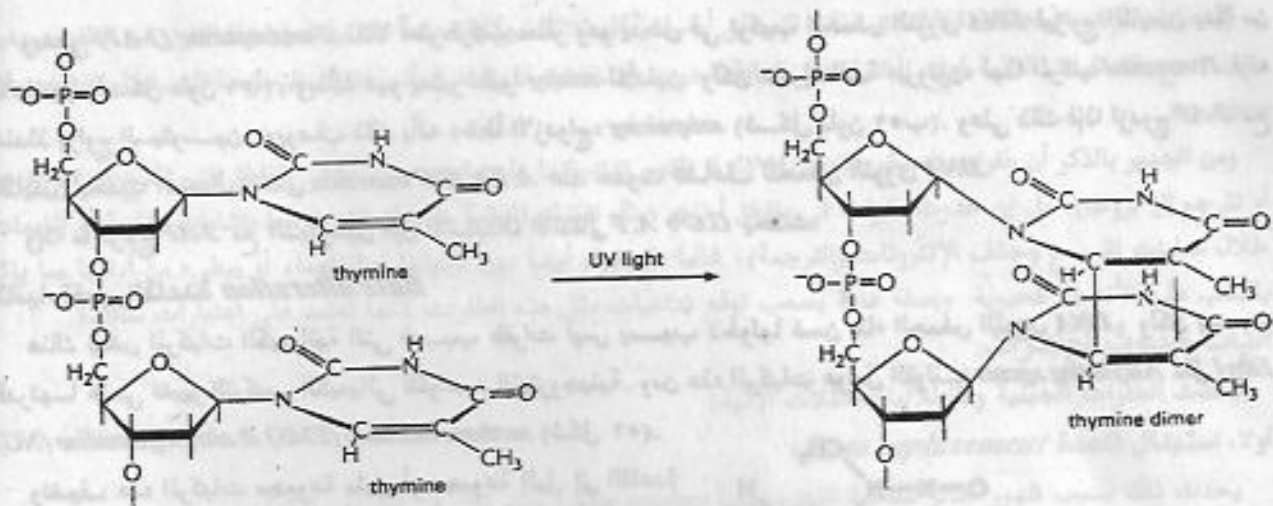
وهناك آلية خاصة تمكن هذا الإنزيم من ممارسة دوره في المنطقة الواقعة بعد موقع العطب، وتعرف هذه الآلية باسم *SOS bypass system*، في إشارة إلى دورها في إنقاذ الخلية، ولكن موقع العطب سيشكل طفرة. وفي النهاية فالأمر يشكل موقفاً أشبه بالمقايضة بين استمرار الخلية في الحياة في مقابل وجود طفرة. ومن العوامل المسببة لعطب القواعد الأشعة فوق البنفسجية *Ultraviolet (UV)* التي ينتج عنها طرازان من العطب على نفس شريط الحمض النووي *DNA* هما:

a- *Cyclobutane pyrimidine photodimer by acting on the 5,6 double bonds*

(شكل ملون ٥٥ أ ، شكل ٥٦ ، ٥٧ ملون)

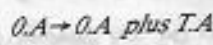
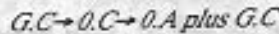
b- *6-4 photoproduct of two adjacent pyrimidines*

(شكل ملون ٥٥ ب)

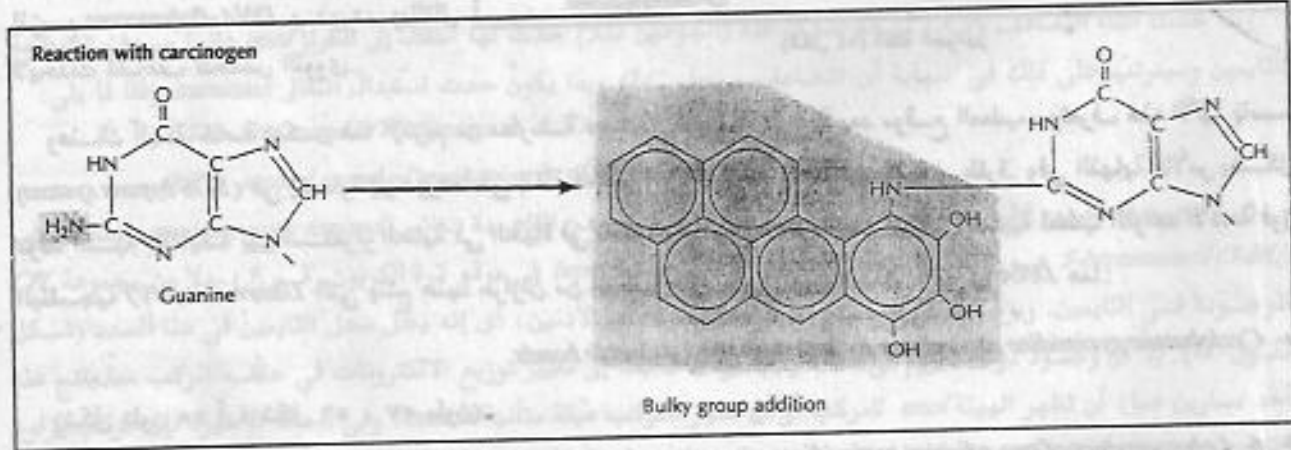


(شكل ٥٦) تأثير أشعة الشمس فوق البنفسجية في بناء *dimer* في جزئ الحمض النووي *DNA*

كذلك فإن الإفراز القطري أفلاتوكسين *B* (*Aflatoxin B*) يرتبط بالجوانين عند ذرة النيتروجين في الموقع رقم (٧) (شكل ٥٨ ملون) ويؤدي ذلك إلى انفصال الجوانين عن جزئ السكر الواقع عند جانب جزئ الحمض النووي *DNA*. ويوصف هذا الموقع الخالي من الجوانين بأنه *Apurinic Site* (شكل ٥٩ ملون) حيث إن الجوانين ينتمي إلى البيورينات. وفي هذه الحالة يعمل نظام *SOS* على وضع الأدينين أمام الموقع الخالي عند تضاعف الحمض النووي *DNA*. فإذا رمزنا للموقع الخالي بالرقم (٥) فإن استبدال مستعرض *Transversion* سيحدث وفقا لما يلي:



ومن الجدير بالذكر أن الآلية السابقة لفقد البيورين *Depurination* يمكن أن تحدث تلقائيا. ومن الآليات التي تحدث تلقائيا أيضا نزع مجموعة الأمين *Deamination*، وإذا حدث ذلك للسيتوسين *Cytosine* ينتج لدينا يوراسيل *Uracil* وإذا حدث للأدينين *Adenine* نتج هيپوزانسين *Hypoxanthine* (شكل ٦٠ ملون). كذلك قد يتعرض الحمض النووي *DNA* للمركبات الكيميائية المسرطنة فيتفاعل معها. ويوضح شكل (٦١) ارتباط مادة مسرطنة (مثل *Benzo(a)pyrene*) مع قاعدة نيتروجينية (الجوانين).



(شكل ٦١) ارتباط الجوانين مع المادة المسرطنة *Benzo(a)pyrene*

وفضلا على ذلك فإن عمليات التحول الغذائية الهوائية *aerobic Metabolism* يمكن أن ينتج عنها مركبات نشطة تعرف باسم *Oxygen Species* وهي تؤكسد الحمض النووي وتسبب تلفه *DNA Damage* ومن هذه المركبات:

*Superoxide Radicals (O<sub>2</sub>)*

*Hydrogen Peroxide (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)*

*Hydroxyl Radicals (OH)*

ويوضح الشكل الملون (٦٢) تأثير هذه المواد النشطة على بعض المكونات الداخلة في تركيب الحمض النووي *DNA*.

تمثيل الطرز المختلفة من الطفرات على تقابعات الحمض النووي *DNA*

يوضح (شكل ملون ٦٣) جدولا يمثل الطرز المختلفة من الطفرات لجملة بالإنجليزية تتكون كل كلمة من كلماتها من ثلاثة حروف أسوة بالشفرة الوراثية التي تتكون من ثلاث قواعد نيتروجينية، والجملة هي:

*THE ONE BIG FLY HAD ONE RED EYE*

البيات حدوث الطفرات:

**الطفرات التلقائية *Spontaneous Mutation***

هذه طفرات تحدث دون سبب معروف، فعلى سبيل المثال قد يصاب طفل بعرض وراثي لم يظهر من قبل في أفراد عائلته، ويعزى ذلك إلى طفرة تلقائية حدثت في بويضة الأم أو الحيوان المنوي للأب. ويختلف معدل حدوث الطفرات التلقائية باختلاف الجينات. وقد لوحظ أن الطفرة تشيع في منطقة معينة من الجين تعرف باسم المناطق الساخنة *Hot Spots*. وغالبا ما تتميز هذه المناطق باحتوائها على تكرارات لمجموعة من القواعد النيتروجينية مثل *CCC* أو *CG* أو *TATATA*.

**الطفرات المحدثة *Induced Mutations***

تحدث العديد من الطفرات في الحمض النووي *DNA* تحت تأثير مواد كيميائية معينة أو تحت تأثير الإشعاع.

(أ) المواد الكيميائية المطفرة:

قام العالم الشهير إيمز *Bruce Ames* - من جامعة كاليفورنيا - بوضع قوائم بمواد كيميائية يمكنها أن تحدث طفرات في الخلايا المختلفة، وتعرف التجارب في هذا الصدد باسم *Ames Test*. ومن الكيماويات المطفرة نذكر ما يلي:

- افلاتوكسين *B* *Aflatoxin B*

وهو إفراز فطر *Aspergillus flavus* الذي ينمو على بعض الأطعمة خاصة البندق والفول السوداني.

- بعض أصباغ الشعر مثل:

*2-Amino 5-nitrophenol*

*2,4-diaminoanisole*

*2,5-diaminoanisole*

*2,4-diaminotoluene*

*p-phenylene diamine*

- بعض مضافات الأغذية مثل *Furylfuramide*

- بعض المواد الكيميائية الموجودة في مبيدات الآفات ومبيدات الأعشاب ودخان السجائر مثل *Nitrosamines*

- مركب *Proflavine* الموجود في بعض العقاقير المستخدمة في الطب البيطري كعظريات *Anitseptic*.



- مركب *Sodium nitrite* المستخدم في تدخين اللحوم *Smoked meats*.
- مركب *Tris (2,3- dibromopropyl phosphate)* المستخدم كمعطل لاشتعال *Flame Retardant* ملابس نوم الأطفال *Children's Sleepwear*.

### (ب) الطفرات والإشعاع المؤين *Mutations and ionizing radiation*

إذا ما تعرضت أجسام الكائنات الحية إلى الإشعاع عالي الطاقة فإن هذا الإشعاع يزيل إلكترونات من ذرات المركبات الكيميائية بالأنسجة فيحولها إلى أيونات موجبة، وترتبط الإلكترونات التي حررت بذرات أخرى فتتحول بذلك إلى أيونات سالبة. ويوجد الإشعاع عالي الطاقة *High energy Radiation* على صورتين هما:

- إشعاع كهرومغناطيسي *Electromagnetic radiation*: وذلك مثل أشعة جاما *Gamma*. وهي قادرة على الإضرار بالأنسجة الجسم، وكلما قصر طول موجتها إزدادت قدرتها على اختراق الخلايا الحية، وهي تسبب عدم استقرار *Excitation* للذرات في المركبات الكيميائية بالخلية وتأيئها. ومن أمثلة المواد المولدة لأشعة جاما النظير المشع *Isotope* لكل من البلوتونيوم *Plutonium* والسيزيوم *Cesium*.

- إشعاع الجزيئات *Particulate radiation*: وهو إشعاع ناتج عن جزيئات معينة بالذرة، ومن أمثلتها:

#### ● جزيئات ألفا *Alpha particles*:

وهي تتكون من (2 بروتون + 2 نيوترون) وهي بذلك موجبة الشحنة، وهي ذات قدرة اختراق ضعيفة جدا حيث إن الشحنات السالبة بالمادة تبطن من اندفاعها وتغير مسارها وبذلك فهي ضعيفة التأثير الوراثي. ومن أمثلة المواد المولدة لجزيئات ألفا عنصرا اليورانيوم والراديوم.

#### ● جزيئات بيتا *Beta particles*:

وهي إلكترونات، وبذا فهذه الجزيئات سالبة الشحنة ذات قدرة اختراق ضعيفة وإن كانت أكثر من جزيئات ألفا قدرة على الاختراق بسبب صغر حجمها. ومن أمثلة المواد المولدة لجزيئات بيتا التريتيوم (*Tritium-3H*)، وكربون 14، سترونشيوم 90 (*Strontium 90*).

#### ● النيوترونات *Neutrons*:

وهي متعادلة الشحنة، وبذا فهي ذات قدرة عظيمة على اختراق المادة الحية وتسبب عدم استقرار لذراتها. ويقاس الإشعاع بوحدة يطلق عليها اسم *millirem*.



## تشوهات وأمراض وراثية تنتج عن طبيعة بناء الجينوم وآليات عمله

هناك آليات أخرى تسبب تغييراً في عمل الجين أو حدوث طفرات فيه، وترجع هذه الآليات إلى طبيعة بناء الجينوم وآليات عمله. وفيما يلي أمثلة من هذه الآليات.

### ١ - حدوث طفرة في صندوق التماثل *Mutation in the homeobox*

هناك تتابعات في الجينوم حافظت تقريباً على تكوينها عبر التطور الأحيائي، وتوجد هذه التتابعات في مجاميع *clusters* يتكون كل منها من عدد من الجينات. وعلى ذلك فإن هذه التتابعات تنتج سلاسل من الأحماض الأمينية متشابهة إلى حد ما في الكائنات المختلفة. ويطلق على هذه التتابعات في الجينوم اسم (صناديق التماثل *Homeoboxes*) كما يطلق على البروتينات الناتجة عنها اسم (نطاقات التماثل *Homeodomains*). وهذه البروتينات هي في الواقع عوامل نسخ *transcriptional factors* للمادة الوراثية *DNA*، وترتبط بجزء *DNA* في مواقع معينة منه وفق آليات خاصة، بما يؤثر على عملية نسخه وبالتالي يؤثر على ظهور صفة معينة. ويرجع الفضل في إظهار الدور الوظيفي لهذه البروتينات إلى تجارب العالم السويسري *W.J. Gehring* على حشرة الدروسوفلا ونشرت في مجلة *Science* في عام ١٩٩٥.

وفي الواقع فإن صناديق التماثل تلعب دوراً هاماً في مرحلة التكوين الجنيني، حيث يرجع إليها ضبط تكوين أجزاء الجسم المختلفة كل في موقعه السليم، وحدث طفرات في صناديق التماثل هذه قد يؤدي إلى اختفاء تكوين جسمي معين أو تكرار ظهور تكوين جسمي في موقع آخر غير سليم وغير مألوف *ectopic*. وقد فسرت دراسة هذه الأجزاء من الجينوم كثيراً من الألفاظ التي استعصت على الحل فيما يخص التكوين البدني وتشوّهاته، وقد شبه بعض العلماء الكشف عن دور هذه التكوينات في الجينوم بحجر رشيد الذي فكّ غلام اللغة الهيروغليفية.

وهناك طراز من سرطان الدم *leukemia* في الإنسان يرجع إلى طفرة في صندوق التماثل تسبب اضطراباً في عملية تكوين خلايا الدم البيضاء والتكاثر المتسارع للخلايا المكونة لها، وينتهي الأمر بحدوث السرطان.

وهناك حالة مرضية تعرف باسم (عرض دايجورج *DiGeorge Syndrome*)، الذي يصيب الإنسان ويرجع سببه إلى طفرة في صندوق التماثل تشبه تلك التي تحدث في حشرة الدروسوفلا وتسبب ظهور رجلين على الرأس في موقع قرني الاستشعار. وتسبب هذه الحالة في الإنسان عدم تكوين الغدة التيموسية أو الغدة جار درقية، فضلاً عن تشوهات في التكوين الجنيني للأذنين والأنف والفم والحلق وكلها مواقع نظيره للتشوه الناتج في حشرة الدروسوفلا من ناحية آلية التكوين الجنيني.

كما تسبب إحدى الطفرات في صندوق التماثل حدوث التصاق بين أصابع اليدين والقدمين وزيادة عددها *sympolydactyly*. وتوضح التجارب التالية ما سبق أن ذكرته من الثبات التقريبي لتكوين صناديق التماثل عبر التاريخ التطوري للكائنات الحية. (أ) إذا نقل الجين من صندوق التماثل من الفأر المناظر للجين من صندوق التماثل المسبب لظهور رجلين محل قرني الاستشعار في حشرة الدروسوفلا - الذي سبق الإشارة إليه - إلى بويضة مخصبة لحشرة الدروسوفلا، فإن الحشرة الناتجة سيظهر بها رجلان محل قرني الاستشعار كما لو كنا نقلنا إلى البويضة المخصبة جيناً من صندوق التماثل الحشري. (ب) إذا نقل الجين من صندوق التماثل البشري الذي يسبب تشوه منطقة الرأس إلى بويضة فأر مخصبة، فإن الفأر الناتج ستظهر عليه التشوهات في منطقة الرأس.

### ٢ - الجينات الكاذبة *The Pseudogenes*

تشبه تتابعات القواعد في هذه الجينات تلك الموجودة في الجينات السوية، ولكن الجينات الكاذبة قد يتم نسخها *transcribed* ولكن لا تجرى ترجمة لها *not translated* ولا ينتج عنها مركبات بروتينية. وتشيع الجينات الكاذبة بكثرة في الجينوم.

وإذا ما وجد كروموسومان متشابهان، أحدهما يحمل الجين السوي والآخر يحمل الجين الكاذب، فإن عملية العبور *crossing over* (التي تحدث بين الكروموسومين المتشابهين أثناء الانقسام الاختزالي الذي تنتج عنه الخلايا التناسلية) ستؤدي إلى أن يحمل كل من الكروموسومين الناتجين عن العبور على جزء من الجين الكاذب، مما يؤدي إلى عدم التعبير عن هذا الجين وبالتالي نقص في البروتين الذي من المفترض أن ينتجه هذا الجين، ومن هنا تتسبب الجينات الكاذبة في حدوث المرض. وخير مثال لذلك هو نشأة مرض جوتشتر *Gaucher's disease* نتيجة نقص إنزيم *B-glucosidase* مما يتسبب عنه تراكم مركبات *glucocerebrosides* داخل الليزوسومات في الخلايا.

### ٣- الأجزاء الوراثية المتنقلة *The Transposable Elements*

كانت باحثة علم الوراثة الأمريكية باربارا مكلنتوك *Barbara McClintock* هي أول من أشار إلى إمكانية الانتقال التلقائي لأجزاء من المادة الوراثية من مكان إلى آخر داخل المادة الوراثية، وكان ذلك في نهاية الأربعينات من القرن العشرين من خلال دراستها في معامل *Cold Spring Harbor* في نيويورك على نبات الذرة، إلا أن علماء الوراثة في ذلك الحين لم يستطيعوا تفهم دراستها أو إعطاءها ما تستحقه من اهتمام.

ولكن مع مرور السنوات وتوالي الدراسات في علم الوراثة تحققت مصداقية ما قالت به مكلنتوك، وأهميته القصوى. وقد رد الاعتبار لهذه العاملة الفذة في عام ١٩٨٣ عندما منحت منقردة جائزة نوبل تقديراً لأبحاثها العلمية ورؤيتها التي سبقت عصرها.

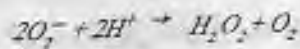
ومن المهم أن نذكر هنا أن دخول مادة وراثية متنقلة *Transposon* إلى موقع جديد في المادة الوراثية يجعل احتمال أن تستقر هذه المادة في وسط تتابع جين معين مما يؤدي إلى اضطراب هذا الجين وفقدته لوظيفته، وقد قدر أن كل ٥٠٠ طفرة في الإنسان تنشأ واحدة منها عن طريق الوحدات الوراثية المتنقلة، وينشأ عن ذلك أمراض وراثية منها الهيموفيليا على سبيل المثال.

### آليات إصلاح الحمض النووي *DNA*:

يمكن تصنيف هذه الآليات كما يلي:

#### ١- منع الخلل *Prevention of errors*:

تقوم الخلايا بالتخلص من بعض المركبات التي تؤثر بالسلب على الحمض النووي عن طريق تفاعلات إنزيمية وذلك قبل أن تتفاعل هذه المركبات مع الحمض النووي. وعلى سبيل المثال فإن بعض تفاعلات التحولات الغذائية بالجسم ينتج عنها ما يسمى الشوارد الحرة *Free radicals* التي هي عبارة عن ذرات أوجزيئات تحوى مداراتها إلكترونات واحدا *Single unpaired electron* وهي بذلك تكون ذرات أوجزيئات غير مستقرة *Unstable* ذات نشاط تفاعلي كبير *Extremely reactive*. ومن أمثلة الشوارد الحرة (السوبر أوكسيد) *Superoxide anion (O<sub>2</sub><sup>-</sup>)* ويقوم إنزيم *Superoxide dismutase (SOD)* بدور فعال في حماية الخلية من هذا الشارد الحر بتحويله إلى فوق أكسيد الهيدروجين.



ويشكل  $H_2O_2$  ضرراً للخلية، إلا أن إنزيم *Catalase* يعمل على حماية الخلية من أخطاره وفقاً للمعادلة:

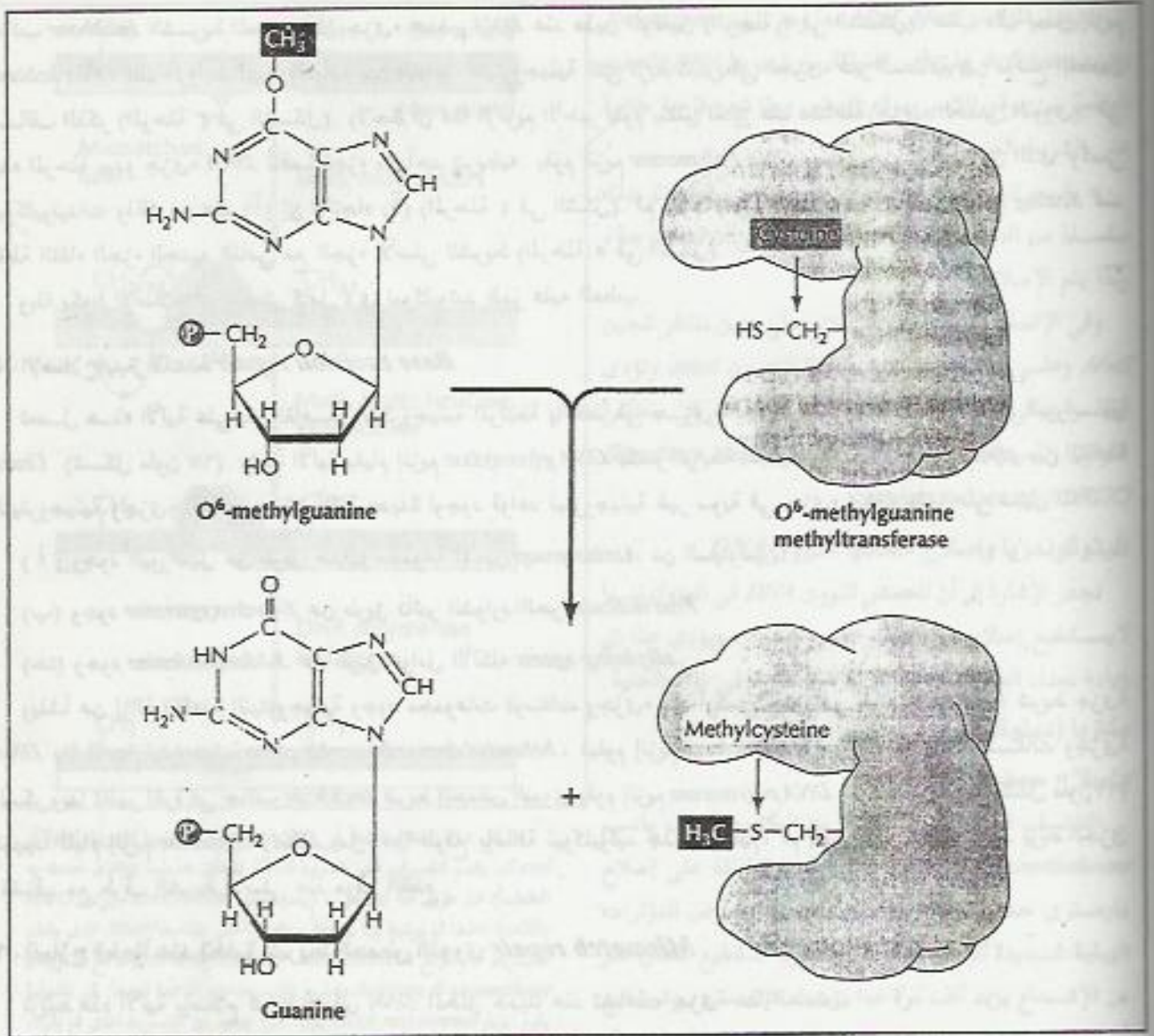


وتجدر الإشارة إلى أن هناك مواد تخلص الجسم من الشوارد الحرة ويطلق عليها اسم (مضادات الأوكسدة) *Antioxidants* ومن أمثلتها فيتامين *E* وفيتامين *C* وبيتا كاروتين *Beta-Carotene* والجلوتاثيون *glutathione*.

#### ٢- الارتداد المباشر للخلل *Direct reversal of damage*:

يحدث ذلك في حالات محدودة. ومثال ذلك ما يحدث عندما يتكون *Photodimers* في الحمض النووي *DNA* في البكتريا أو حقيقيات النواة الدنيا (وليس في الإنسان) عندما يعمل إنزيم *Photolyase* في وجود أطوال موجات معينة في الضوء الأبيض (المرئي) على استعادة الوضع الطبيعي للقواعد النيتروجينية (شكل ملون ٦٤).





(شكل ٦٥)

أحد آليات إصلاح الحمض النووي. قيام إنزيم *O6-methylguanine methyl transferase* بنزع مجموعة الميثيل من مركب *O6-methylguanine* وارتباطها بجزء *Cysteine* عند الموقع النشط للإنزيم.

### ٣- إزالة الألكلة عن طريق إنزيمات *Alkyltransferase* (شكل ملون ٦٦)

تعمل هذه الإنزيمات على إزالة مجموعات *alkly* التي أضيفت إلى القاعدة النيتروجينية. ويوضح شكل ٦٥ قيام إنزيم *O6-methylguanine methyltransferase* بنزع مجموعة الميثيل من مركب وارتباطها بجزء *cysteine* عند الموقع النشط *active site* للإنزيم.

### ٤- الإصلاح ببيت النيوكليوتيد *Nucleotide excision repair* (شكل ملون ٦٦).

تعمل هذه الآلية بهدف التخلص من جزء صغير من شريط الحمض النووي *DNA* يحتوي على خلل مثل وجود ازدواج للبيريميدينات *Pyrimidine dimers* (المرحلة ١ في الشكل) أو وجود مجموعة كيميائية دخيلة مرتبطة بأحد النيوكليوتيدات. وتبدأ عملية الإصلاح عن طريق إنزيم *endonuclease* يعمل في موقعين على جانبي موقع الخلل وذلك بهدف قطع

جانب *backbone* الشريط المعطوب من جزيء حمض *DNA* عند هذين الموقعين (المرحلة ٢ في الشكل). عقب ذلك يعمل إنزيم *DNA helicase* لفك الروابط الهيدروجينية بين القواعد النيتروجينية التي تربط شريطي الجزيء عبر المسافة بين موضع القطعين سالف الذكر (المرحلة ٣ في الشكل). (لاحظ أن هذا الإنزيم الأخير يقوم بنفس الدور عند مضاعفة جزيء الحمض النووي). في هذه المرحلة يبدو جزيء *DNA* ناقصا لجزء من أحد شريطيه. يقوم إنزيم *DNA Polymerase* ببناء الجزء الناقص من الـ *3'* أوكسي نيوكليوتيدات وذلك من عند (٣) إلى الاتجاه (٥) (المرحلة ٤ في الشكل). ثم يقوم الإنزيم *DNA ligase* بعملية (لحم) *Sealing* عند نقطة التقاء الجزء الجديد النامي مع الجزء الأصلي للشريط (المرحلة ٥ في الشكل). وبذا يكون الإصلاح قد تم ببيتز كامل لأي نيوكليوتيد ظهر عليه العطب.

#### ٥- الإصلاح ببيتز قاعدة *Base excision repair*

تعمل هذه الآلية على بتر القاعدة النيتروجينية المرتبطة بالخطأ في جزيء الحمض النووي *DNA* مثل وجود اليوراسيل *Uracil* (شكل ملون ٦٧). وتبدأ الآلية بقيام إنزيم *DNA glycosylase* بكسر الرابطة الجليكوسيدية *glycosidic bond* بين القاعدة النيتروجينية وجزيء السكر. وهناك أمثلة عديدة لوجود قواعد نيتروجينية غير سوية في جزيء *DNA* منها على سبيل المثال:

(أ) وجود اليوراسيل عن طريق حذف مجموعة الأمين *Amino group* من السيتوسين.

(ب) وجود *8-hydroxyguanine* عن طريق تأثير الشوارد الحرة *Free radicals*

(ج) وجود *3-Methyladenine* عن طريق عوامل الأكله *alkylating agents*

وينشأ عن إزالة القاعدة النيتروجينية وجود مجموعات فوسفات وجزيء *3'* دي أوكسي ريبوز في جانب *backbone* شريط جزيء *DNA* بلا قاعدة نيتروجينية *beheaded deoxyribose phosphate*، فيقوم إنزيم *endonuclease* بإزالة مجموعة الفوسفات وجزيء السكر وبذا تظهر ثغرة في جانب *backbone* شريط الحمض النووي يقوم إنزيم *DNA polymerase* بتوسيعها (راجع شكل ملون ٦٧) تمهيدا لقيام إنزيم *DNA polymerase* بملء هذا الموقع بإضافة نيوكليوتيد جديد سليم، ثم يقوم إنزيم *DNA ligase* بربط الجزيء المضاف مع طرف الشريط الأصلي عند موقع القطع.

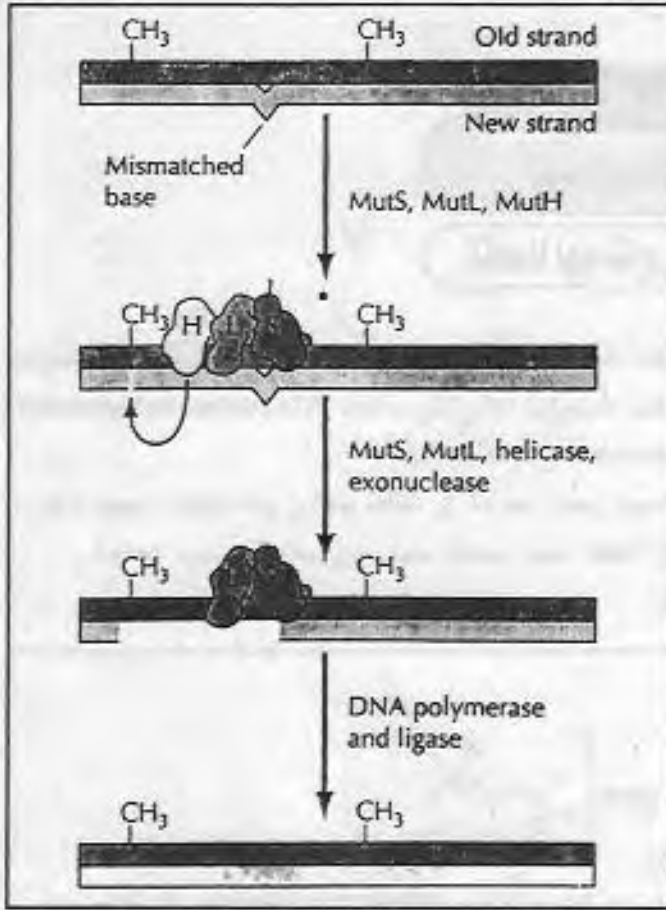
#### ٦- إصلاح الخطأ عند تخليق شريط الحمض النووي *Mismatch repair*

ترتبط هذه الآلية بإصلاح شريط حمض *DNA* المخلوق حديثا عند تضاعف جزيء هذا الحمض.

وتجدر الإشارة إلى أن إصلاح الشريط المخلوق حديثا في جزيء *DNA* يتم على أساس مرجعي هو بناء الشريط القديم الذي من المفترض أنه سليم - وهذه ميزة أساسية لكون جزيء *DNA* يتكون من شريطين متكاملين. وغير معلوم على وجه الدقة كيف تميز آلية الإصلاح بين الشريط الجديد والشريط القديم للجزيء في الكائنات حقيقية النواة *Eukaryotes*. وفي البكتيريا - وهي من أوليات النواة *prokaryotes* يعتمد التمييز على أنه في الشريط القديم ترتبط مجموعة ميثيل *CH3* بالأدينين عند التتابع *GATC* لتكون *6-methyladenine*، وأن عملية إضافة هذه المجموعة *methylation* إلى الشريط المخلوق حديثا لا تتم إلا بعد فترة مما يتيح فرصة للتعرف على الشريط الجديد وإصلاحه إن كان به عطب. وتعتمد عملية الإصلاح في الكائنات أوليات النواة (البروكاريوتات) على الجينات الثلاثة *MutS, MutL, MutH* التي تنتج البروتينات *MutS, MutL, MutH*. وتتم عملية الإصلاح وفقا للخطوات الآتية (شكل ٦٨).

= يقوم البروتين *MutS* بالتعرف على منطقة العطب في الشريط المخلوق حديثا ويرتبط بالركبتين البروتينيين الآخرين *MutL, MutH*

= يقوم المركب *MutH* (وهو إنزيم) بكسر شريط *DNA* الجديد عند التتابع *GATC*.



(شكل ٦٨) إصلاح الخطأ في تلاقى القواعد في بكتيريا إشريشيا كولاي *E. coli*. يتم التعرف على شريط *DNA* المخلوق حديثاً (والذي حدث به الخطأ) عن طريق أنه لم تجر له (بعد) عملية *methylation*. يرتبط *MutS* بالقاعدة الخطأ ثم يرتبط بها *MutL*. يقوم الأخير بتنشيط *MutH* الذي يقطع الشريط أمام موقع *methylation*. يقوم *MutS* و *MutL* مع الاتزان *helicase & exonuclease* يقطع الشريط عند القاعدة الخطأ. في النهاية يقوم إنزيم *DNA polymerase* ببناء جزء جديد من الشريط الذي تم بثرة، ويقوم إنزيم *ligase* بسد الفرجة.

= يعمل المركبان *MutL, MutS* معا ومع إنزيم *Exonuclease*

وإنزيم *helicase* على قص المنطقة من شريط *DNA* الجديد الواقعة بين موقع الكسر وموقع العطب وبذا تبدو فرجة خالية على الشريط الجديد.

= يقوم إنزيم *DNA Polymerase* وإنزيم *Ligase* ببناء سلسلة من الـ دي أوكسي نيوكليوتيدات في موقع الفرجة، وبذا يتم الإصلاح.

وفي الإنسان تعتمد عملية الإصلاح على جين مناظر للجين *MutS* وعلى ثلاثة جينات مناظرة للجين *MutL* وتؤدي الطفرات في هذه الجينات إلى سرطان وراثي في منطقتي القولون والمستقيم يعرف باسم *Hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC)*

### الميتوكوندريا وإصلاح حمضها النووي *DNA*

تجدر الإشارة إلى أن الحمض النووي *DNA* في الميتوكوندريا لا يستطيع إصلاح طرز الخلل التي تعتره، ويؤدي هذا إلى زيادة معدل الطفرات الحادثة به عن نظيره في نواة الخلية.

بكتريا (دينوكوكس راديودورانس)

### وإصلاح حمضها النووي

اكتشف العلماء طرازاً فريداً من البكتيريا يعرف باسم *Deinococcus radiodurans* لديه قدرة فائقة على إصلاح ما يعثرى حمض *DNA* من خلل نتيجة التعرض للمؤثرات البيئية شديدة الخطورة. فهذه البكتيريا تستطيع تحمل قدر من الإشعاع يزيد ألف مرة عما يتحمله الإنسان، وتستطيع أن تعيش داخل المفاعلات النووية *Nuclear reactors*. وقد سجلت في موسوعة جينس للأرقام القياسية *The Guinness Book of World Records*.



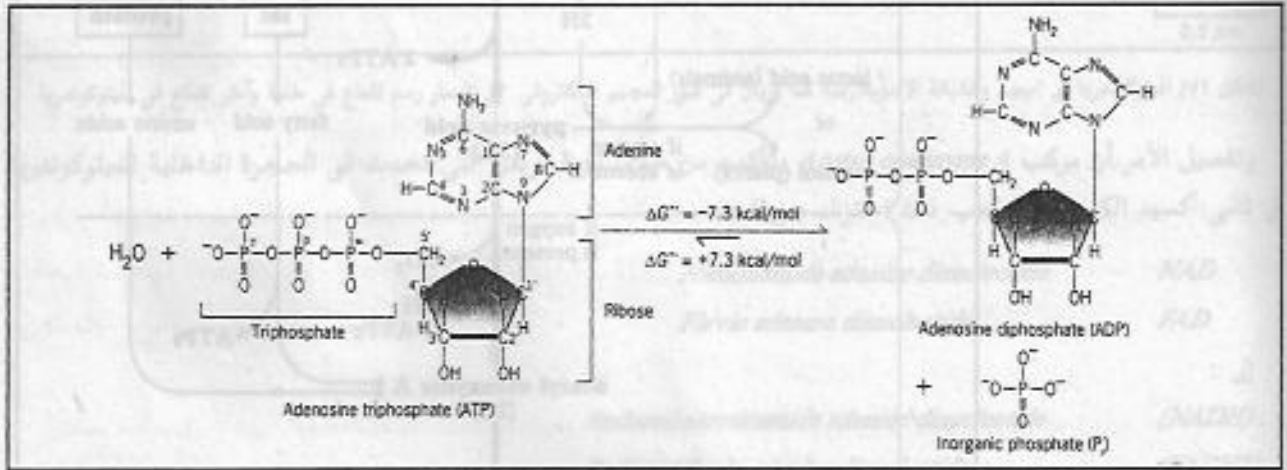


## الفصل الرابع

### الميتوكوندريا

#### حمضها النووي وإنتاجها للطاقة

تحصل الخلية على معظم الطاقة اللازمة للأنشطة البيولوجية المختلفة من المواد الكربوهيدراتية عن طريق عدد من الخطوات الكيميائية، ويتم استغلال الطاقة الناتجة في بناء جزيئات مركب «أدينوزين ثلاثي الفوسفات (*Adenosine triphosphate* (ATP)) من جزيئات أدينوزين ثنائي الفوسفات (*Adenosine diphosphate* (ADP)) والفوسفات (P). وبهذا فإن جزيئات ATP تعتبر مخزناً للطاقة في الكائنات الحية. وعند الحاجة إلى الطاقة ينعكس هذا التفاعل حيث تنكسر جزيئات ATP إلى ADP + P (حسب المعادلة شكل ٦٩) وتطلق الطاقة حيث يستفاد منها بطرق مختلفة حسب الحاجة. كذلك تسهم المواد الدهنية والمواد البروتينية في إنتاج الطاقة.

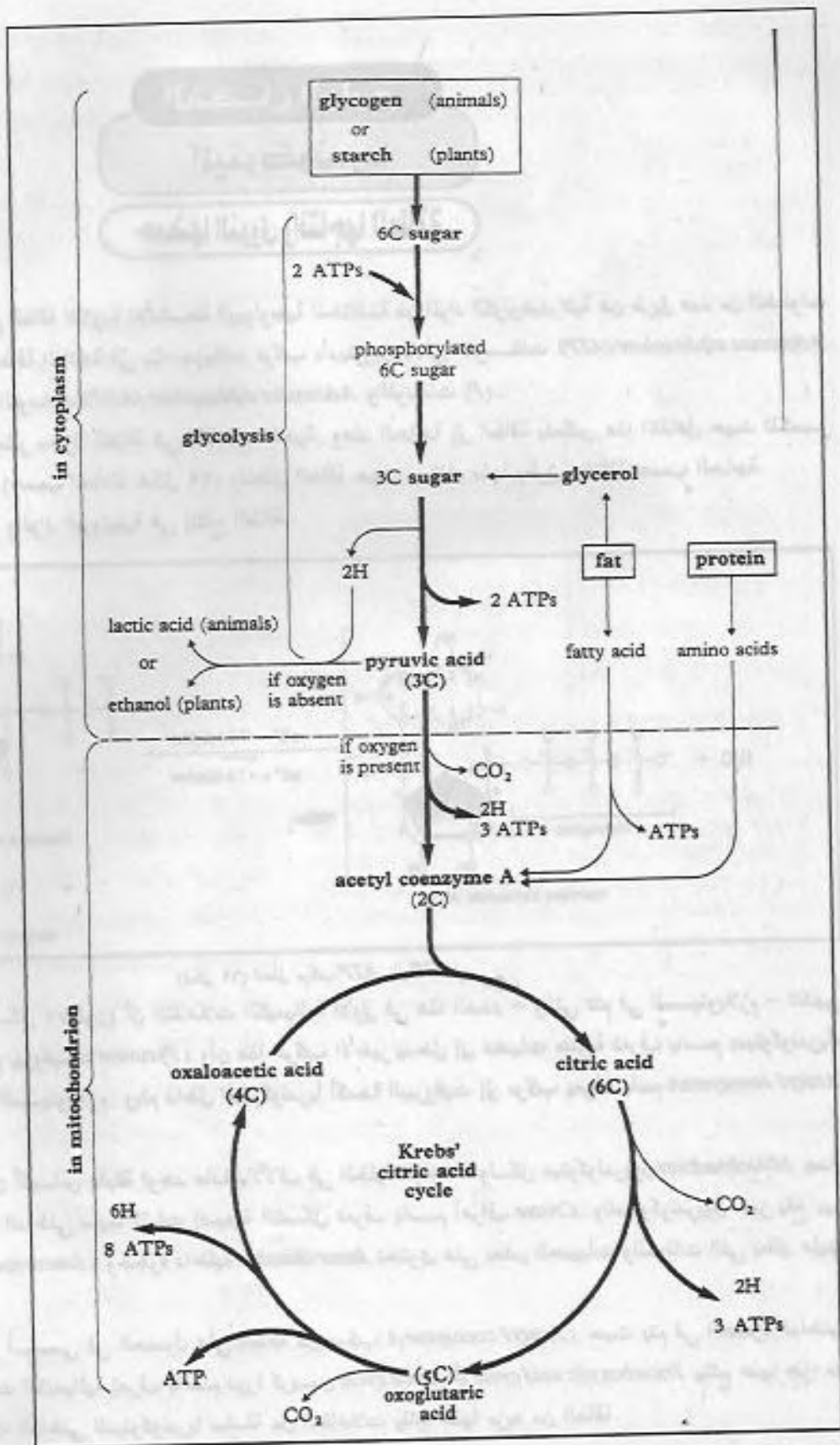


(شكل ٦٩) تحلل مركب ATP إلى ADP

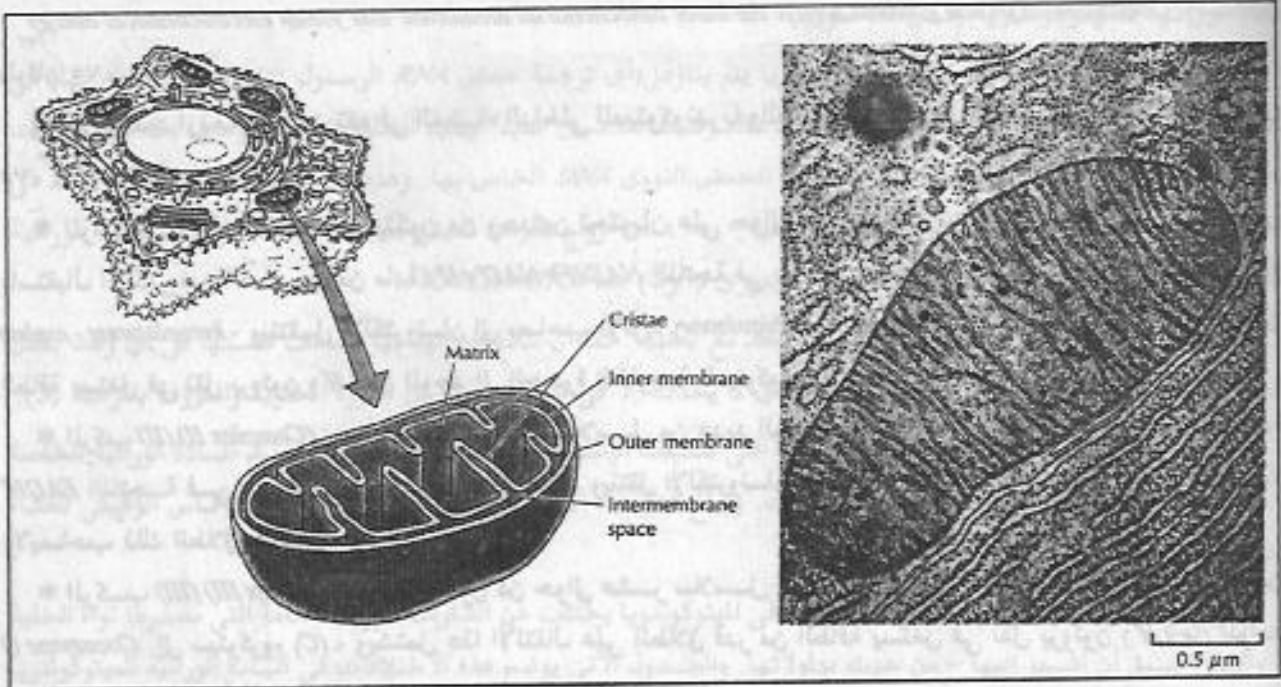
وبوضوح (شكل ٧٠، شكل ٧١ ملون) أن التفاعلات الكيميائية الأولى في هذا الصدد - والتي تتم في السيتوبلازم - تنتهي بتكوين مركب يعرف باسم بيروفيت *Pyruvate*، وأن هذا المركب الأخير يدخل إلى عضيات خلوية تعرف باسم «ميتوكوندريا» *Mitochondria* موجودة في السيتوبلازم. ويتم داخل الميتوكوندريا أكسدة البيروفيت إلى مركب يعرف باسم *Acetyl coenzyme A* (شكل ٧٠).

والميتوكوندريا عبارة عن أكياس دقيقة توجد عادة بالآلاف في الخلية الواحدة. ولكل ميتوكوندريون *Mitochondrion* جدار يتكون من غشاءين. يكون الداخلي منهما ثنيات إصبعية الشكل تعرف باسم أعراف *Cristae*. وللميتوكوندريون حيز يقع بين الغشاءين *Intermitochondrial space*، وحجرة داخلية *Inner chamber* تحتوي على بعض الحبيبات والمكونات التي يطلق عليها اسم *Matrix* (شكل ٧٢).

وتقوم الميتوكوندريا بدور أساسي في الحصول على الطاقة من مركب *Acetyl coenzyme A*، حيث يتم في الحجرة الداخلية حدوث حلقة من التفاعلات الكيميائية تعرف باسم دورة كريس *Krebs cycle* أو *Tricarboxylic acid cycle* ينتج عنها جزء من الطاقة، كما تتم على الغشاء الداخلي للميتوكوندريا سلسلة من التفاعلات ينتج عنها مزيد من الطاقة.



(شكل ٧٠) التحولات  
الغذائية للسكر في  
السايتوبلازم ثم دورة  
كربس في الميتوكوندريا



(شكل ٧٢) الميتوكوندريا إلى اليمين والشبكة الاندوبلازمية كما يريان في صور المجهر الالكتروني. إلى اليسار رسم لقطع في خلية وآخر لقطع في الميتوكوندريا

وتفصيل الأمر أن مركب *Acetyl coenzyme A* يتأكسد من خلال دورة كريس التي تحدث في الحجرة الداخلية للميتوكوندريا إلى ثاني أكسيد الكربون ويصاحب ذلك اختزال جزيئات

*Nicotinamide adenine dinucleotide* *NAD*

*Flavin adenine dinucleotide* *FAD*

إلى :

*Reduced nicotinamide adenine dinucleotide* (*NADH*)

*Reduced flavin adenine dinucleotide* (*FADH2*)

على التوالي : (شكل ٧٠ ، شكلا ٧٣ ملون ، ٧٤ ملون)



العالم البريطاني (الألماني المولد)  
هانز أدولف كريس  
*Hans Adolf Krebs*  
(١٩٠٠ - ١٩٨١)

ويرجع اكتشاف دورة كريس إلى العالم البريطاني (الألماني المولد) هانز أدولف كريس *Hans Adolf Krebs* (١٩٠٠ - ١٩٨١). وقد حصل على جائزة نوبل في عام ١٩٥٣ تقديراً لاكتشافاته العلمية التي كان لها عظيم الأثر في تفهم بيوكيمياء الخلايا.

ويعتمد إنتاج الطاقة واختزانها - في صورة يمكن للخلية الاستفادة بها - على قيام الإلكترونات عالية الطاقة *high-energy-electrons* في جزيئات هذين المركبين بما يعرف باسم القسفرة المؤكسجة *Oxidative Phosphorylation* وفيها تنتقل هذه الإلكترونات عبر سلسلة من المركبات يطلق عليها اسم «حوامل *Carriers*» تقع في الغشاء الداخلي للميتوكوندريا، وينتج عن ذلك قدر من الطاقة يستغل في دفع البروتونات *Protons* عبر الغشاء الداخلي للميتوكوندريا ليصبح تركيز البروتونات عالياً على الجانب الآخر من هذا الغشاء، مما يخلق فرقا في تركيز البروتونات على جانبي هذا الغشاء تنتج عنه طاقة كيميائية.



شكلان) *Generation of proton gradient across the inner mitochondrial membrane that yields electrochemical energy* (ملونان ٧٥، ٧٦).

ويمكن تحديد أربعة مركبات تقع في الغشاء الداخلي للميتوكوندريا والتي لها علاقة بنقل الإلكترونات (شكلان ملونان ٧٥، ٧٦) كما يلي:

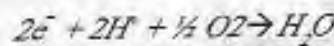
\* المركب (I) (*Complex I*): وهو يتكون من وحدتين تحتويان على حوالي ٤٠ سلسلة من عديد الببتيدات. وهو يختص باستقبال الإلكترونين الصادرين عن مادة ( $NADH \rightarrow NAD + H^+$ ) الناتجة في دورة كريس عند ثلاثة مواقع من المركبات *isocitrate - ketoglutarate - malate*. وينتقل الإلكترونان إلى مصاحب الإنزيم (*Coenzyme Q or ubiquinone*) ويصاحب ذلك انطلاق قدر من الطاقة يستغل في نقل بروتون ( $H^+$ ) من الموجد إلى الحجرة الخارجية للميتوكوندريا.

\* المركب (II) (*Complex II*): وهو يتكون من أربع سلاسل من عديد الببتيد، ويستقبل الإلكترونين الصادرين عن مادة *FADH* الناتجة في دورة كريس عند مركب *Succinate*. وينتقل الإلكترونان إلى مصاحب الإنزيم *Coenzyme Q or ubiquinone* ولا يصاحب ذلك انطلاق طاقة.

\* المركب (III) (*Complex III*): وهو يتكون من حوالي عشر سلاسل من عديد الببتيد - وعنده ينتقل الإلكترونان من *Coenzyme Q* إلى سبتوكروم (*C*)، ويشتمل هذا الانتقال على انطلاق قدر من الطاقة يستغل في نقل بروتون ( $H^+$ ) من الموجد إلى الحجرة الخارجية للميتوكوندريا.

\* المركب (IV) (*Complex IV*): وهو عبارة عن إنزيم *Cytochrome oxidase* الذي يقوم بنقل الإلكترونين إلى الأوكسجين ويصاحب ذلك إطلاق قدر من الطاقة يستغل في نقل بروتون ( $H^+$ ) من الموجد إلى الحجرة الخارجية للميتوكوندريا.

وفى النهاية تندفع هذه البروتونات عبر ممرات خاصة في الغشاء الداخلي للميتوكوندريا (عند المركب البروتيني رقم *V*) إلى الحجرة الداخلية للميتوكوندريا، وتستغل الطاقة الناتجة عن ذلك في تكوين جزيئات *ATP* وكما سبق القول تتحد هذه البروتونات فى النهاية مع الإلكترونات والأوكسجين ويتكون الماء



ويتضح مما سبق الأهمية البالغة للغشاء الداخلي للميتوكوندريا فى المحافظة على فرق تركيز البروتونات، ولذا نجده غير منفذ لعظم الأيونات والجزيئات الصغيرة من أجل المحافظة على هذا الفرق، ومن ناحية أخرى فإن الغشاء الداخلي للميتوكوندريا يحتوى على قدر عالٍ من جزيئات البروتينات (أكثر من ٧٠٪)، ذلك أنها ضرورية فى عمليات الفسفرة المؤكسدة، وأيضاً لما لها من أهمية فى نقل البيروفيت والأحماض الدهنية من السيتوبلازم إلى الميتوكوندريا. أما الغشاء الخارجى للميتوكوندريا فهو على العكس منفذ للأيونات والجزيئات الصغيرة ولا يحتوى تكوينه على هذا القدر العالى من البروتينات.

وتجدر الإشارة إلى أن مبدأ الحصول على الطاقة اللازمة لتخليق جزيئات *ATP* من فرق تركيز البروتونات على جانبي الغشاء الداخلي للميتوكوندريا يرجع الفضل فيه إلى ابيتر متشل *Peter Mitchell* - عالم الكيمياء الحيوية فى أندبره - الذى قدم نظريته هذه فى عام ١٩٦١ وحصل على جائزة نوبل عام ١٩٧٨ تقديراً لذلك، ويطلق على الآلية التى قال بها العالم متشل اسم الأسموزية الكيميائية *Chemiosmosis* فى إشارة إلى مرور البروتونات عبر الغشاء الداخلي للميتوكوندريا.

وغنى عن البيان أن آلية الحصول على الطاقة لإنتاج جزيئات *ATP* من تكسير جزيئات الجلوكوز فى السيتوبلازم أو من خلال دورة كريس تختلف عن آلية الحصول على الطاقة عن طريق نقل الإلكترونات ثم عن طريق الفرق فى تركيز البروتونات التى قال بها «متشل» حيث إن الطاقة فى الحالة الأولى تنتقل من خلال انتقال فوسفات عالية الطاقة من مركب ما إلى جزيء *ADP* وذلك عن طريق تفاعل كيميائى منتج للطاقة *Energy yielding*.

المادة الوراثية للميتوكوندريا (شكل ٧٧ ملون):

من الجدير بالذكر أن معظم بروتينات الميتوكوندريا يتم بناؤها (أي ترجمة حمض *RNA* الرسول (*m-RNA*) الخاص بها) في السيتوبلازم بواسطة ريبوسومات حرة *free ribosomes* وتتجه سلاسل عديد الببتيد المخلقة إلى الميتوكوندريا بناء على إشارات معينة. وتتفرد الميتوكوندريا باحتوائها على جزيئات الحمض النووي *DNA* الخاص بها. وهذه الجزيئات حلقة الشكل وتوجد في الحجرة الداخلية للميتوكوندريا، ويبلغ حجم كل منها ١٦٥٠٠ من أزواج القواعد النيتروجينية (*16.5kb*). وتنسخ المادة الوراثية للميتوكوندريا إلى طرازين من الحمض النووي الريبوزي (الرنا) هما *r-RNA* & *t-RNA*.

ويلاحظ أن الميتوكوندريا يمكنها أن تنقسم أو تتحد مع بعضها. كما أن المادة الوراثية بها تضاعف نفسها في أي وقت بغض النظر عن تضاعف المادة الوراثية في نواة الخلية الذي لا يحدث إلا في مرحلة معينة من الدورة الخلوية والمعروفة بالمرحلة (S). وتحتوى الميتوكوندريا على بروتينات غير تلك التي سبقت الإشارة إليها، وهذه تتكون من نسخ المادة الوراثية الخاصة بالميتوكوندريا ثم ترجمة *m-RNA* الناتج إلى بروتينات. ويبلغ عدد هذه المركبات البروتينية ١٣ وهي تمثل الأساس الوظيفي للغشاء الداخلي للميتوكوندريا.

وتجدر الإشارة إلى أن بعض الشفرات الوراثية في الميتوكوندريا يختلف عن الشفرات الوراثية العامة التي مصدرها نواة الخلية - والتي سبق أن أشير إليها - من حيث مدلولاتها. والجدول الآتي يوضح هذه الاختلافات في المادة الوراثية للميتوكوندريا البشرية.

*Differences Between the Universal and Mitochondrial Genetic Codes*

<i>Codon</i>	<i>Universal Code</i>	<i>Human Mitochondrial Code</i>
<i>UGA</i>	<i>STOP</i>	<i>Tyr</i>
<i>AGA</i>	<i>Arg</i>	<i>STOP</i>
<i>AGG</i>	<i>Arg</i>	<i>STOP</i>
<i>AUA</i>	<i>Ile</i>	<i>Met</i>

ومن الجدير بالذكر أن الشفرات الوراثية لميتوكوندريا الخميرة *Yeast* والنباتات تختلف أيضا عن الشفرات الوراثية العامة. ويوضح شكل (٧٧ ملون) جينوم الميتوكوندريا البشرية ومواقع التتابعات الدالة على ١٣ مركبا بروتينية التي تدخل في تكوين المركبات التي يرمز لها بالأرقام اللاتينية *I, III, IV, V* الواقعة على الغشاء الداخلي للميتوكوندريا وهي:

<i>Complex I</i>	<i>NADH dehydrogenase</i>
<i>Complex III</i>	<i>Ubiquinol: Cytochrome c oxidoreductase</i>
<i>Complex IV</i>	<i>Cytochrome c oxidase:</i>
<i>Complex V</i>	<i>ATP Synthase:</i>

وبالإضافة إلى ذلك يحتوى جينوم الميتوكوندريا على:

= جينات *12S r-RNA*

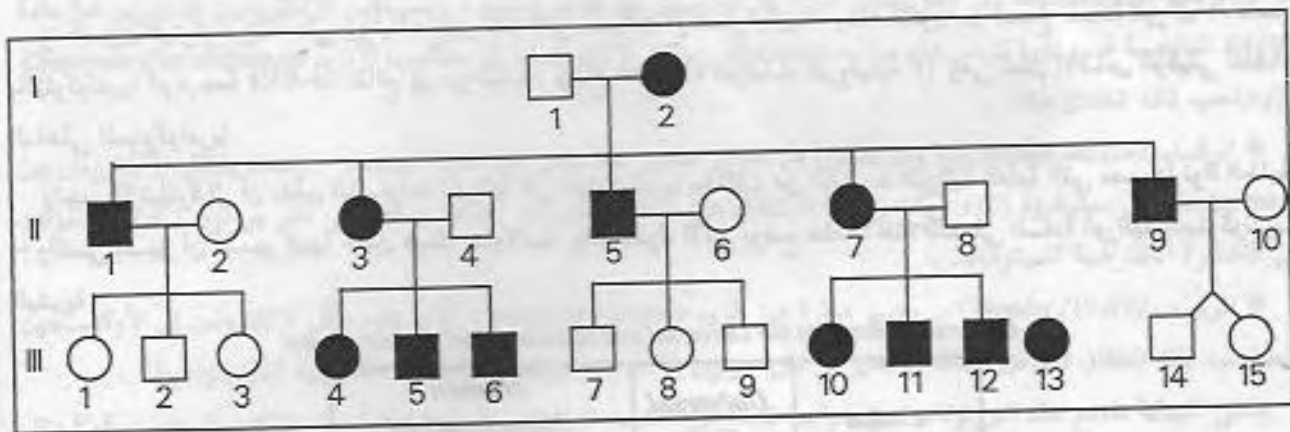
= جينات *16S r-RNA*

= جينات *22 t-RNA* وهذه يرمز لكل منها بحرف أبجدي واحد يدل على الحمض الأميني الذي يرتبط به (مع ملاحظة أن الحمضين *L* & *S* لكل منهما موقعان).

أما المنطقة من الجينوم التي تم الرمز لها في الشكل (*D loop*) فهي تشمل تتابعات منشأ التضاعف *Origin of DNA replication* وتتابعات بروموتار النسخ.

وتجدر الإشارة إلى أن جينوم الميتوكوندريا يحتوي على إنترونات *Introns* كأسوة بجينوم نواة الخلية، وذلك على عكس جينوم البكتيريا الذي لا يحتوي على إنترونات.

ويوضح شكل (٧٨) توريث جينات الميتوكوندريا في ثلاثة أجيال في إحدى العائلات، وكيف أن الأم وحدها هي مصدر توريث هذه الجينات. وتحمل الميتوكوندريا (٣٧) جينا، منها (٢٢) تنسخ الحمض النووي الريبوزي الناقل (*t-RNA*)، (٢) جين تنسخ الحمض النووي الريبوزي الريبوسومي *r-RNA*، وتعمل هذه الجينات (٢٤) على تخليق بروتينات معينة بالخلية. أما الجينات الباقية وعددها (١٣) فتختص بالأداء الوظيفي للميتوكوندريا من حيث تخليق البروتينات المرتبطة بالتنفس الخلوي.



(شكل ٧٨) خريطة عائلة *Family Pedigree* توضح توريث جينات الميتوكوندريا في ثلاثة أجيال وذلك عن طريق بويضة الأم فقط حيث إن ميتوكوندريا الحيوان النوى لا تدخل البويضة عند الإخصاب وتكوين الزيجوت





## الفصل الخامس

### الطرق العملية الحديثة ذات العلاقة بالكشف عن التغيرات في المادة الوراثية

يشكل الفحص الظاهري (الإكلينيكي) عنصراً أساسياً في تشخيص الكثير من الأمراض الوراثية، فسمات ملامح الوجه التي أشرنا إليها في الفصل الثاني، والحالة العقلية للفرد وخصائص الجلد وتعضنات *Creases* راحة اليد وأسفل القدم وطرز البصمات *Dermatoglyphic Pattern* وصفات أجزاء الجسم الأخرى - والتي سنشير إلى بعضها في الفصل السادس - تعتبر من العناصر الأساسية التي يعتمد عليها الطبيب في تشخيص المرض الوراثي، وذلك فضلاً على فحوص وتحاليل الدم وتحاليل البول التي تعتبر هامة في بعض الحالات، وكذلك فحص الأجنة بالموجات فوق الصوتية *ultrasonography*، والتحليل البيوكيميائي للسائل الأمنيوتي *amniotic fluid* (الذي يحيط بالجنين).

لأن التشخيص لا يكتمل بحق إلا بعد إجراء الفحوص العلمية العملية التي أبدعها العلم الحديث منذ ستينات القرن العشرين. وسنورد فيما يلي موجزاً لبعض الطرق العملية التي تساعد على تشخيص الأمراض الوراثية.

#### أولاً: الطرق المعتمدة على الكروموسومات:

##### ١- صباغة جسم بار:

أشرنا في الفصل الأول من هذا الكتاب إلى جسم بار *Bar body* وكيف أنه يمثل أحد الكروموسومين *X* في الإناث حيث يعتره التكتف فيما يعرف باسم *Lyonization* أما الكروموسوم *X* الآخر فيظل في صورة ممتدة *extended* وبالتالي تكون جيناته في حالة نشطة. وفي الذكور حيث لا يوجد سوى كروموسوم (*X*) واحد وهو في حالة ممتدة بالضرورة وبالتالي فلا يوجد في خلايا الذكور جسم بار. وكما سترى في الفصل السادس فإن هناك حالة مرضية في الإناث يكون غائباً فيها أحد الكروموسومين *X(XO)* وبالتالي لا يوجد في خلاياهم جسم بار، كما أن هناك حالة مرضية في الذكور يكون لديهم كروموسومان *X* أي (*XXY*)، وبالتالي يكون في خلاياهم جسم بار.

وعادة يتم الكشف عن جسم بار في الخلايا الطلائية لبطانة الفم أو قسي أحد طرز خلايا الدم البيضاء المعروف باسم *polymorphonuclear leucocytes* (انظر الفصل الأول)، وبذا يمكن مشاهدة جسم بار في تحضيرات سحبات الدم المصبوغة كما يمكن مشاهدة جسم بار في القطاعات الميكروسكوبية المصبوغة لأعضاء الجسم المختلفة.

وبالنسبة لعينات بطانة الفم يتطلب الأمر عمل كشط *scrape* لبطانة الفم وتأمين التصاق العينة على سطح شريحة زجاجية ثم إجراء تثبيت للخلايا باستخدام الإثير والكحول (كميات متساوية) لمدة عدة ساعات ثم تجرى الصباغة باستخدام *cresyl fast violet* أو باستخدام صيغ أورسين *orcein* مذاباً في حمض خليك *acetic acid* ساخن.

وفي جميع الحالات لابد من فحص عدد من التحضيرات لا يقل عن (٤)، كما لابد من القيام بعد مئات الخلايا في كل تحضير للحكم على وجود حالة مرضية.

##### ٢- تحضيرات الكروموسومات

سبق أن تناولنا باختصار في الفصل الأول طريقة إعداد تحضير للكروموسومات.

ويمكن للتعرف على الطرق المستخدمة في هذا الصدد الرجوع إلى كتاب بعنوان «التقنية المجهريّة» إصدار دار المعارف وتأليف الدكتور محمود البتهاوي والدكتور منير الجنزوري.

### ٢- قياس محتوى الكروموسوم من حمض DNA باستخدام *Flow Cytometry*

في هذه التقنية تصبغ الكروموسومات بصبغ فلوريسنتي (*ethidium bromide* عادة) ثم تدفع مع سائل إلى جهاز يعرف باسم *Flow Cytometer* (شكل ملون ٧٩) حيث يسלט على الكروموسومات شعاع ليزر *laser beam* فيصدر عن كل كروموسوم وميض *a flash of fluorescence* يُسلط إلى وحدة بالجهاز تعرف باسم *photomultiplier tube* تقوم بإرسال إشارات كهربية إلى وحدة تحليل *analyzer* أو كمبيوتر يقوم بعمل رسم خاص يعرف باسم *flow karyotype*. وبدراسة هذه الرسومات يمكن تقدير كميات حمض DNA في كل كروموسوم. ولا تستغرق دراسة آلاف الكروموسومات بهذا الجهاز سوى بضع دقائق. ويمكن بهذا الجهاز أيضا قياس كمية الحمض النووي DNA في الخلايا. ويرجع الفضل في ابتكار هذا الجهاز إلى العالمين *M.J. Fulwyler and L.A. Herzenberg*.

### ثانيا : طرق البيولوجيا الجزيئية *Methods of Molecular Biology*

#### فصل الحمض النووي DNA من الخلايا:

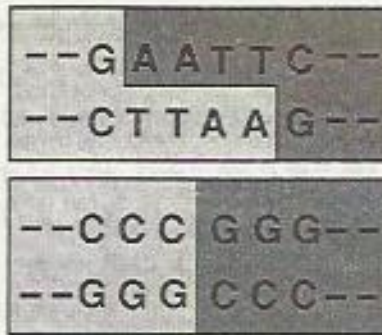
لفصل الحمض النووي DNA من الخلايا يعامل المعلق الخلوي بمركب *sodium dodecyl sulphate (SDS)* لتكسير الخلايا *Lysis* ثم تحضن *incubated* مع إنزيم *proteinase K* لتكسير جزيئات البروتين، ثم يضاف *phenol* ليستخلص به البروتينات، ويستبقى الحمض النووي في الوسط المائي. ويجرى ترسيب للحمض النووي DNA باستخدام كحول إيثيلي *ethanol*. ويمكن فصل الحمض النووي من الدم (١٠سم<sup>٣</sup> تعطي حوالي ٢٥٠ ميكروجرام من الحمض النووي DNA).

#### إنزيمات القصر :

لقد فتح اكتشاف إنزيمات القصر *restriction enzymes* وتفاعل البلعرة المتسلسل *polymerase chain reaction (PCR)* الباب أمام تطور العديد من تقنيات البيولوجيا الجزيئية الأخرى. وسنعرض هنا باختصار أسس استخدام هاتين التقنيتين وعدد من التقنيات الأخرى التي تتصافر معا عندما يراد الكشف عن التغيرات غير السوية في المادة الوراثية. كان لاكتشاف إنزيمات القصر *restriction enzymes* دور هام في فتح آفاق متعددة أمام العلماء في مجال تفهم آلية نقل الصفات الوراثية وتفهم آليات عمل الجينات، ومن ثم نشأ ما يسمى بالهندسة الوراثية وغير ذلك من تقنيات أحدثت ثورة في مجال العلوم البيولوجية.

ففي عام ١٩٧٠ استطاع العالم الأمريكي سميت *Hamilton O. Smith* فصل إنزيم من بكتيريا اسمها العلمي هيموفيلاس إنفلونزى *Hemophilus influenzae* من السلالة ( $\phi$ ) يمكنه أن يقطع جزيء DNA عند تتابع معين من ستة نيوكليوتيدات، وقد سمي هذا الإنزيم *HindIII* (حروف الاسم مصدرها الكلمات التي تحدد جنس ونوع وسلالة البكتيريا). وقد نشر (سميت) وزملاء له نتائج الدراسة في مقالين في العدد رقم (٥٦) لعام ١٩٧٠ في مجلة *J. Mol. Biol.* وقد توان فيما بعد اكتشاف ما يزيد على ٣٠٠ إنزيم في أنواع مختلفة من البكتيريا حيث يقوم كل إنزيم منها بقطع جزيء DNA بطريقة معينة وعند تتابعات معينة من النيوكليوتيدات. وقد عرفت هذه الإنزيمات باسم (إنزيم القصر) *Restriction enzymes*. وقد فتح استخدام إنزيمات القصر آفاقا واسعة أمام تكنولوجيا توظيف المادة الوراثية. وقد حصل العالم (سميت) على جائزة نوبل في الطب أو الفسيولوجيا في عام ١٩٧٨ تقديرا لذلك. وحقيقة الأمر أن البكتيريا تستخدم إنزيمات القصر لتفتيت المادة الوراثية DNA للفيروسات التي تغزوها، وبذلك تحد البكتيريا من قدرة الفيروسات على التزايد داخلها وتقتصر *restrict* من فعاليتها. ومن ثم سميت هذه الإنزيمات باسم إنزيمات القصر. وقد يتساءل المرء: أليس وارتا أن تؤثر هذه الإنزيمات على المادة الوراثية للبكتيريا ذاتها؟ والرد هو أن ذلك غير وارد حيث إن البكتيريا





(شكل ٨٠)  
طريقتان تقطع بأيهما  
إنزيمات القصر جزئى DNA  
أعلى: القصر موروب  
أسفل: القصر مستقيم

تغير من طبيعة التركيب الكيميائى للمواقع فى مادتها الوراثية التى يمكن للإنزيم أن يؤثر فيها وذلك بإضافة مجموعة المثل *Methylation* إليها، وبذلك يصبح حمض *DNA* الخاص بالبكتيريا غير قابل للتأثر بهذه الإنزيمات.

وتختلف طريقة قطع إنزيم القصر لجزئى حمض *DNA* فقد يكون القطع مستقيماً فيكون طرفا القطع كليلين (*blunt or flush ends*)، وقد يكون القطع موروباً (*staggered*) حيث يكون طرفا القطع مائلين أى متدليين (*dangling*) (شكل ٨٠). وقد لوحظ أن التحام أطراف حمض *DNA* الموروبة يكون أسهل، مما دعا إلى وصف طرفى القطع بأنها (نهايات لاصقة) *Sticky ends*. وتجدر الإشارة إلى أن ترتيب النيوكليوتيدات السائبة فى أحد الشريطين هو نفسه فى الشريط الآخر ولكن فى الاتجاه المعاكس، ولذا فإن ترتيب النيوكليوتيدات على جانبي القطع يوصف بأنه (مقروء الاتجاهين) *Palindromic*. ويوضح الجدول الآتى أسماء بعض إنزيمات القصر وتتابع النيوكليوتيدات على شريط واحد من حمض *DNA* واسم البكتيريا التى تنتجها. وقد وضع الحرف *N* مكان النيوكليوتيد الذى لا يهم طرازه فى التتابع.

Recognition Sites of Representative Restriction Endonucleases

Recognition site <sup>a</sup>	Source	Enzyme <sup>b</sup>
GGATCC	<i>Bacillus amyloliquefaciens</i> H	BamHI
GAATTC	<i>Escherichia coli</i> RY 13	EcoRI
GGCC	<i>Haemophilus aegyptius</i>	HaeIII
AAGCTT	<i>Haemophilus influenzae</i> Rd	HindIII
GTTAAC	<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	HpaI
CCGG	<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	HpaII
GATC	<i>Moraxella bovis</i>	MboI
GCGGCCGC	<i>Nocardia otitidis-caviarum</i>	NciI
GGCCNNNNNGGCC	<i>Streptomyces fimbriatus</i>	SfiI
TCGA	<i>Thermus aquaticus</i>	TaqI

<sup>a</sup>Enzymes are named according to their species of isolation, followed by a number to distinguish different enzymes isolated from the same organism (e.g., HpaI and HpaII).

<sup>b</sup>Recognition sites show the sequence of only one strand of double-stranded DNA. «N» represents any base.

ويوصف تقطيع المادة الوراثية بإنزيمات القصر بأنه (هضم) *Digestion*. ويمكن فصل هذه القطع بعضها عن بعض باستخدام تقنية تعرف باسم (الفصل الكهربائى فى الجيلاتين) *Gel electrophoresis*. وفيها يستخدم لوح رقيق خاص من الجيلاتين يوضع فى حوض مسطح يتصل من ناحية بقطب كهربى موجب، ومن ناحية أخرى بقطب كهربى سالب. ويغمر لوح الجيلاتين فى الحوض المملوء بسائل معين. ويجهز فى الجيلاتين عند الطرف السالب للحوض حفرة صغيرة *Well or Slot* لتوضع فيها المادة الوراثية - المقطعة بالإنزيم - المطلوب فصل قطعها بعضها عن بعض حسب أطوالها. ويمثل الخط الممتد فى الجيلاتين أمام الحفرة ما يسمى حارة *Lane*.

### تفاعل البلمرة المتسلسل (*Polymerase Chain Reaction (PCR)*)

كثيراً ما يقتضى الأمر دراسة جزء معين من جزئى حمض *DNA* (المادة الوراثية)، ولكن صعوبة التعامل مع عدد محدود من جزيئات هذا الحمض تحول دون ذلك، لذا يستلزم الأمر مضاعفة هذا الجزء المطلوب دراسته مرات عديدة خارج الجسم حتى



يسهل استخدامه بعد ذلك في الدراسة المطلوبة، وتسمى عملية المضاعفة هذه باسم إكثار حمض *DNA* (*DNA amplification*) وإجراء عملية مضاعفة الجزيء يلزم فك شريطي الجزيء عن بعضهما، ثم تكوين شريط جديد أمام كل شريط قديم باستخدام إنزيم البلمرة *DNA-polymerase* حيث يرتبط كل شريط جديد مع الشريط القديم - وبذلك يصبح لدينا جزيئان من الحمض بدلا من جزيء واحد. وبتكرار هذا الإجراء عدة مرات يتكون لدينا بمتواليه هندسية عدد كبير من جزيئات الحمض - تشبه كلها الجزيء الأصلي الذي بدأنا به.

ويرجع الفضل في هذه التقنية - التي تسمى تفاعل البلمرة المتسلسل *Polymerase Chain Reaction (PCR)* إلى العالمين (مولس) *Kary Mullis* و*Fred Faloona* في شركة *Cetus Corporation* في كاليفورنيا - حيث قاما بنشرها في عام ١٩٨٥، وهي تعتمد على استخدام إنزيم بلمرة مأخوذ من بكتيريا (*Escherichia coli*) وإجراء عمليات المضاعفة في أنبوبة *in vitro amplification*.

وفي العام نفسه نشر سبعة باحثين منهم (ساكي) *Ronald Saiki* و*Fred Faloona* و*Mullis* بحثا عن توظيف هذه الطريقة في تشخيص مرض الأنيميا المنجلية *Sickle Cell anaemia*. وفي الواقع فإن تقنية *PCR* استخدمت على مدى السنوات اللاحقة في تشخيص الأمراض الوراثية والأمراض الطفيلية.

وبما أن عملية فك شريطي جزيء *DNA* عن بعضهما تستلزم درجة حرارة تصل إلى ٩٠°م فإن إنزيم البلمرة المستخدم كان يتعرض للتلف مع كل دورة تضاعف. ولا شك أن ذلك كان يشكل عيبا على من يقوم بالعمل.

وكان حل هذه المشكلة في عام ١٩٨٨، عندما قام ثمانية من العلماء بقيادة (ساكي) *Ronald Saiki*، وكان من بينهم (مولس) *Kary Mullis* باستخدام إنزيم بلمرة من بكتيريا تعرف باسم *Thermus aquaticus* تعيش في الينابيع الحارة، فمن المفترض أن إنزيم البلمرة في هذه البكتيريا على وجه الخصوص يعمل في درجة حرارة عالية. وقد أطلق على هذا الإنزيم اسم *Taq polymerase* ومن الواضح أن حروف *Taq* مأخوذة من الأحروف الأولى لاسم الجنس واسم النوع الخاص بهذه البكتيريا. ومنذ ذلك الحين أمكن للدارسين إكثار حمض *DNA* في الأنابيب في المعمل بإضافة إنزيم *Taq polymerase* لمرة واحدة دون أن يصاب الإنزيم بالتلف رغم تعرضه إلى درجة حرارة تصل إلى ٩٠°م في كل دورة تضاعف. وتجدر الإشارة إلى أن بعض المعامل تستخدم في السنوات الأخيرة إنزيمًا يسمى *Pfu polymerase* مأخوذاً من بكتيريا *Pyrococcus furiosus* ويستطيع أن يعمل في درجة حرارة ١٠٠°م دون أن يتلف.

وقد تعاونت شركة *Cetus* مع شركة *Perkin-Elmer* في أمريكا لإنتاج جهاز ذاتي التشغيل يقوم بمضاعفة جزيئات حمض *DNA* ويطلق على الجهاز اسم *Automated Thermal Cycler* (شكل ملون رقم ٢٢)، وهو يستخدم الآن على نطاق واسع في معامل البحوث. وفي هذا الجهاز ترتفع درجة الحرارة آليا لإتمام عملية فك الشريطين. ثم تنخفض آليا لإتمام عملية بناء الشريط الجديد مرتبطا مع الشريط القديم ووفقا له، وهكذا فإذا بدأنا بمائة جزيء مثلا فإن عدد الجزيئات يرتفع إلى ٢٠٠ ثم ٤٠٠ ثم ٨٠٠ ثم ١٦٠٠ ثم ٣٢٠٠ ثم ٦٤٠٠ وهكذا. وقد قدر أنه في مدى ٢٠ دورة يتم التضاعف بمقدار بليون. وتتميز هذه الطريقة بسرعة الإنجاز.

وبوضح شكل ملون (٨١) أن تخليق شريط جديد من حمض *DNA* أمام شريط قديم في أنبوبة يقتضى أن نزيد التفاعل بجزء من الشريط الجديد ليرتبط مع جزء مقابل من الشريط القديم - وعندئذ فقط يبدأ استكمال الشريط الجديد في التكوين عقب الجزء الذي أضفناه نحن.

ويسمى الجزء من شريط حمض *DNA* الذي نضيفه لهذا الغرض باسم (بادئ *Primer*) - وعلى هذا فعلى أن نعرف تتابع القواعد النيوتروجينية في المنطقة المجاورة للجزء المطلوب مضاعفته حتى نختار له (البادئ) المناسب. كذلك فإن الطرف أو النهاية الأخرى للجزء المراد مضاعفته تحتاج إلى يادى آخر. وبذلك يتركز التضاعف في المنطقة من جزيء *DNA* الواقعة بين (البادئين).

ومن هنا فإن تفاعل *PCR* - كما ذكرنا سابقا - يضاعف جزءا من جزيء *DNA* يقع بين منطقتين من الجزيء معروف فيهما تتابع القواعد النيوتروجينية حتى نختار لكل منهما (البادئ المناسب).

ومن الجدير بالذكر أن نمو تكوين شريط *DNA* جديد يتم بالنسبة له من الاتجاه (3') إلى الاتجاه (5') - وهو عكس اتجاه الشريط القديم الذي يتكون وفقا له هذا الشريط الجديد.

ومن المفترض أننا نوفر في الأنبوبة التي تجرى فيها عملية التضاعف كل من الدي أوكسي نيوكليوتيدات الأربعة التي ستبنى عليها الأشرطة الجديدة، وهي:

*deoxythymidine triphosphate (dTTP)*

*deoxycytidine triphosphate (dCTP)*

*deoxyadenosine triphosphate (dATP)*

*deoxyguanosine triphosphate (dGTP)*

ويتم إدخال كل من هذه الدي أوكسي نيوكليوتيدات في بناء الشريط الجديد النامي لحمض *DNA* بعد فصل مجموعتي فوسفات من كل منها والإبقاء على مجموعة فوسفات واحدة. ومع استمرار تكرار عملية التضاعف سنجد أن الجزء المطلوب مضاعفته قد تضاعف كثيرا وذلك دون باقي أجزاء الحمض.

إن مضاعفة المادة الوراثية بهدف دراستها تتعاضد الحاجة إليه في مواقف عديدة منها التشخيص الطبى عن تواجد ميكروبات معينة - وهنا يجرى إكثار للعادة الوراثية للميكروب. وقد تكون المادة الوراثية للميكروب هي حمض *RNA* وليس حمض *DNA* - كما في حالة فيروس الإيدز - وعندئذ يجرى في العمل بناء شريط حمض *DNA* أمام شريط المادة الوراثية للفيروس - ثم يتم بناء شريط حمض *DNA* أمام شريط *DNA* الأول. ثم تجرى تقنية *PCR* لجزء *DNA*.

ويحتاج بناء شريط من حمض *DNA* أمام شريط من حمض *RNA* إلى إنزيم يسمى (إنزيم النسخ العكسي) *Reverse Transcriptase* وكان العلماء الأمريكيون الثلاثة (بالتيمور - دليبيكو - تيمن) *Baltimore, Dulbecco, Temen* قد اكتشفوا هذا الإنزيم في عام 1970 وحصلوا على جائزة نوبل في عام 1975 تقديرا لذلك.

وكما سبق القول فإن هذه التقنية تستخدم في تشخيص الأمراض الوراثية، حيث إن سبب هذه الأمراض يرجع إلى تغيرات في حمض *DNA* كما في حالة مرض الثاليميا *B-thalassemia* كما تستخدم هذه التقنية في مجال الطب الشرعى حيث إنها ضرورية في طرق الكشف عن مرتكبي الجرائم أو في تحديد البتوة، حيث إنها تسمح بمضاعفة أقل كمية من المادة الوراثية حتى لو كانت مستمدة من خلية واحدة. كما تساعد هذه التقنية في الكشف عن وجود الجينات المسرطنة *oncogenes*. وقد تم تطبيق هذه التقنية أيضا في دراسة حمض *DNA* الخاص بالميتوكوندريا. وتستخدم هذه التقنية على نطاق واسع في تشخيص مرض الإيدز.

ويوضح الشكل الملون (82) تضافر معارف البيولوجيا الجزيئية سالفة الذكر في كشف ما إذا كان جنين لم يولد بعد مريضا بمرض الأنيميا المنجلية *Sickle Cell Anaemia* وذلك في عائلة يشيع فيها جين هذا المرض. ويوضح الجزء (a) من الرسم منطقة من حمض *DNA* حجمها *500bp* تحتوي على التتابع السليم من النيوكليوتيدات. ويمكن لإنزيم القصر *MstII* أن يقطعها (يهضمها) عند التتابع المدون إلى قطعتين أحدهما حجمها *200bp* والأخرى حجمها *300bp*. كما يوضح الجزء نفسه من الرسم المنطقة نفسها من حمض *DNA* ولكن أصابتها طفرة نقطية *point mutation* هي السبب في حدوث مرض الأنيميا المنجلية (باللون الأحمر في تتابع النيوكليوتيدات). وبسبب حدوث هذا التغير في التتابع فإن إنزيم القصر *MstII* لا يمكنه قطع الحمض النووي *DNA* في هذه المنطقة. وتتحدد خطوات العمل فيما يلي:

- استخدام بادئين *primers* 2 يعملان عند طرفي الجزء المطلوب من حمض *DNA* وإجراء تقنية تفاعل البلمرة المتسلسل *polymerase chain reaction*.

- استخدام إنزيم القصر *MstII*، فإذا كان الحمض النووي لم يصب بالطفرة فإن الجزء الذى تمت مضاعفته بتقنية تفاعل البلمرة المتسلسل يهضم بالإنزيم إلى جزأين أحدهما حجمه *200bp* والآخر حجمه *300bp*. وإذا كان هذا الجزء أصيب بالطفرة فإنه لن يهضم وسيظل حجمه على حالة *500bp*.

- يجرى بعد ذلك لقطع حمض *DNA* فصل كهربى باستخدام ألواح الجيلاتين، ويتم هذا باستخدام جهاز خاص (شكل ملون ٨٣) وهو عبارة عن طبق يحتوى على محلول معين ويتصل بالتيار الكهربى، ويوضع فى الطبق لوح جيلاتين تعمل فيه حفر تعرف باسم *wells* فى ناحية القطب السالب حيث يوضع فى كل حفرة إحدى عينات الحمض النووى *DNA* موضوع الدراسة. وبتشغيل الكهرباء تتحرك *migrate* هذه القطع فى داخل لوح الجيلاتين. فى اتجاه القطب الموجب لمسافة تتناسب عكسيا مع حجمها، فالقطع الصغيرة تتحرك لمسافة طويلة، والقطع الكبيرة تتحرك لمسافة قصيرة. يتم بعد ذلك صباغة لوح الجيلاتين بصبغ *Ethidium bromide* حتى يمكن مشاهدة مواقع قطع *DNA* على شكل شرائط *bands*، ويمثل الجيلاتين الممتد أمام كل حفرة ما يسمى باسم حارة *Lane*.

ويوضح الجزء (b) من الشكل الملون (٨٢) إحدى الأسر فيها كل من الأب والأم حامل لجين المرض (S) بصورة خليطة (AS)، والجين (S) متنح، وأنجبا ابنا تجمع فيه جينا المرض مما أدى إلى ظهور أعراض المرض عليه. ثم جاء الحمل الثانى وهو الجنين موضوع البحث ومثار القلق حيث يواجه هذا الجنين الاحتمالات كافة بعد أن جاءت مفاجأة الابن الأول. فالجنين هذا إما يرث من الأب والأم جينين سليمين (AA)، وإما أن يرث جينا سليما وآخر للمرض (AS)، أو يرث جينى المرض (SS) - مثلما حدث فى حالة الوليد الأول - وبذا تظهر عليه الحالة المرضية.

فى هذا المثال أخذت خلايا من هذا الجنين ومن الأب والأم والوليد الأول وأجريت على حمضها النووى *DNA* الخطوات سالفة الذكر وهى :

- تفاعل البلمرة المتسلسل.
- إخضاع الجزء المضاعف إلى إنزيم القصر *MsiI*.
- إجراء عملية الفصل الكهربى.

وتوضح مواقع الشرائط *bands* فى لوح الجيلاتين المبين فى الجزء (b) من الرسم ما يلى :

١ - أن كلا من الأب والأم له ٣ شرائط، الأقرب منها هو للجين هو الذى حدثت به طفرة وبالتالي لم يتأثر بإنزيم القصر وحجمه *500bp*. أما الشريطان البعيان فهما يخصان الجين الذى لم تحدث به طفرة وبالتالي تأثر بإنزيم القصر وانقطع إلى جزأين حجمهما *200bp* و *300bp*. ومن ذلك يتضح أن كلا من الأب والأم خليطان (AS) وبالتالي لا تظهر عليهما الصفة المرضية.

٢ - المولود الأول له شريط واحد وهو قريب فى لوح الجيلاتين وحجمه *500bp* وهو بالتالى للمادة الوراثية التى لم تنقطع بإنزيم القصر بسبب حدوث طفرة مزدوجة، فالمولود إذن نقى فى صفة المرض حيث تحركت المادة الوراثية للجنين (SS) فى لوح الجيلاتين إلى الموقع نفسه ليكونا معا شريطا واحدا.

٣ - أما الجنين - موضوع البحث والمطلوب اتخاذ قرار بشأنه - فله شريطان بعيدان حجمهما *200bp* و *300bp*، وهذا يعنى أن المادة الوراثية للجنين قد تقطعت بإنزيم القصر لأنه لم تحدث فى أى من الجينين طفرة، أى إن المادة الوراثية لكل جين قد تقطعت إلى جزأين حجمهما *200bp* و *300bp*. إذن فالجنين محظوظ حيث إنه أخذ جينا سليما من الأب وجينا سليما من الأم، وبذلك فهو سليم بصورة نقية (AA) وبالتالي يكون القرار هو الإبقاء على هذا الحمل حتى تتم الولادة.

وسنرى فى الفصل السابع من الكتاب مثلا آخر يخص مرض التليف الحوصلى *Cystic Fibrosis* وكيفية تشخيصه فى الأجنة بالطرق العملية للبيولوجيا الجزيئية.

#### طريقة الكشف عن تتابع الجزيئات فى المادة الوراثية *DNA*

تكشف هذه الطريقة عن الطفرات الحادثة فى القواعد النيتروجينية المكونة للشفرات الوراثية، كما أنها تستخدم للكشف عن الجينوم.

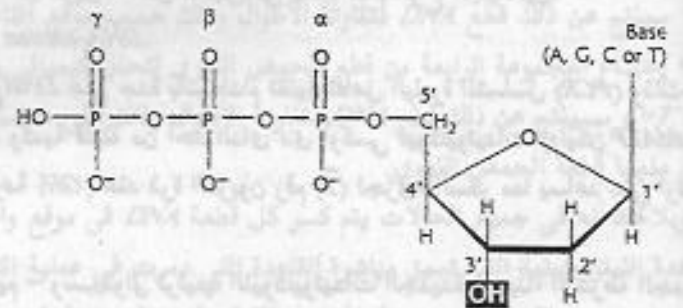
وقد سبق أن أوضحنا أن حمض *DNA* هو مادة الوراثة وأن هذا الحمض يتكون الجزيء فيه من سلسلتين من جزيئات النيوكليوتيدات *Nucleotides* - وأنه من المقترض أن كل جين عبارة عن عدد معين من تتابعات هذه النيوكليوتيدات.



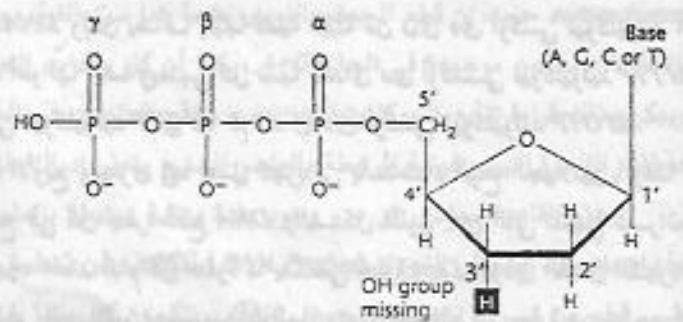
وعلى هذا فإن التعرف على تتابعات النيوكليوتيدات في جزيئات حمض *DNA* لكائن ما يعنى الكشف عن خصوصية المادة الوراثية لهذا الكائن. ويترتب على هذه المعرفة إمكانية غير مسبقة في التحكم في الصفات الموروثة للكائنات.

### طريقة سانجر *Sanger Method*:

يعتبر الكشف عن تتابعات النيوكليوتيدات في المادة الوراثية لكائن ما عملاً علمياً رقيقاً. وتعرف الآن عدة طرق لكشف تتابع النيوكليوتيدات في حمض *DNA* نذكر منها طريقة العالم الشهير (فريدريك سانجر) *Frederick Sanger* من جامعة كمبريدج. وكان (سانجر) قد حصل على جائزة نوبل في الكيمياء مرتين، الأولى في عام ١٩٥٨ عندما استطاع في عام ١٩٥٣ كشف ترتيب الأحماض الأمينية المكونة للإنسولين، والثانية حصل عليها في عام ١٩٨٠ لابتكاره مع زملاء له طريقة لكشف تتابع الجزيئات المكونة لحمض *DNA* والتي سنستعرضها هنا. وقد نشر ذلك في سلسلة من البحوث أذكر منها ما ورد في العدد (٩٤) لعام ١٩٧٥ من مجلة *J. Mol. Biol.* وفي العدد (٧٤) عام ١٩٧٧ من مجلة *Proc. Nat. Acad. Sci.*، وفي العدد (٢١٤) لعام ١٩٨١ من مجلة *Science*. وقبل أن نتناول طريقة (سانجر) للكشف عن تتابع النيوكليوتيدات في حمض *DNA* أود أن أشير إلى نقطتين. فقد علمنا من قبل في موضوع تفاعل البلمرة المتسلسل (*PCR*) أن تضاعف حمض *DNA* يحتاج إلى وجود إنزيم *DNA-polymerase* وإلى بادئ *Primer* وإلى طرز (دى أوكسى نيوكليوتيدات) *deoxynucleotides* الأربعة لتستخدم في بناء شريط *DNA*. ومن الجدير بالذكر أن ارتباط كل دى أوكسى نيوكليوتيد جديد مع الدى أوكسى نيوكليوتيد السابق عليه في السلسلة الجديدة مشروط على وجود (*OH*) متصلة مع ذرة الكربون رقم (٣') في جزيء السكر الداخل في تكوين الدى أوكسى نيوكليوتيد السابق، فوجود مجموعة (*OH*) في الجزيء السابق ضروري لإضافة دى أوكسى نيوكليوتيد جديد (شكل ٨٤).



Normal deoxynucleoside triphosphate (i.e. 2' deoxynucleotide)



Dideoxynucleoside triphosphate (i.e. 2',3' dideoxynucleotide)

(شكل ٨٤)

الرسم العلوي للجزيء ذو التركيب الطبيعي  
*deoxynucleoside triphosphate*

الرسم السفلي للجزيء الذى يستخدم لإنهاء بناء سلسلة الحمض النووى *chain terminator* ويتم الحصول عليه بحذف مجموعة *OH* من عند الموقع (٣') ولذا يعرف باسم *dideoxynucleoside triphosphate*

وتعتمد طريقة (سانجر) على إجراء تضاعف المادة الوراثية بتوفير إنزيم *DNA polymerase* وبادئ مشع *Labelled Primer* وطرز الذى أوكسى نيوكليوتيدات *Deoxynucleotide triphosphate* الأربعة. وبشروط أن يكون أى من البادىء أو الذى أوكسى نيوكليوتيدات مشعة حتى يمكن متابعة الجزيئات كما سنرى فيما بعد. وحجر الزاوية فى هذه التقنية هو أن يضاف قدر ضئيل من أحد مركبات الداى دى أوكسى نيوكليوتيدات *dideoxynucleotides* - 2, 3 الأربعة - وهى :

*dideoxythymidine triphosphate (dd TTP)*  
*dideoxycytidine triphosphate (dd CTP)*  
*dideoxyadenosine triphosphate (dd ATP)*  
*dideoxyguanosine triphosphate (dd GTP)*

وميزة هذه المركبات هى عدم وجود مجموعة (*OH*) فى ذرة الكربون رقم (3) فى جزيء السكر الخاص بها، فإذا ما ارتبط أى من هذه الجزيئات فى شريط *DNA* فإنه يتعذر بعد ذلك ارتباط أى *dideoxynucleotide* لاحقاً، وبذلك تقف عملية نمو الشريط *DNA* عند هذا الحد.

وغنى عن القول أن هذه المركبات الأربعة الموضح أسماؤها فيما سبق يتم إدخال أى منها فى الشريط الجديد النامي لحمض *DNA* بعد فصل مجموعتي فوسفات من كل منها كما فى الحالة العادية.

وفيما يلى موجز بالخطوات الأساسية للكشف عن تتابع الجزيئات المكونة للمادة الوراثية بطريقة سانجر *DNA-Sequencing*: (شكل ٨٥ أ ملون).

- باستخدام أحد إنزيمات القصر *A restriction enzyme* يتم تقطيع جزيء *DNA* إلى قطع *fragments* تتميز بأن لكل منها طرف يحمل نفس تتابعات الذى أوكسى نيوكليوتيدات، ولكن هذه القطع غير متساوية الطول بالطبع.

- تفصل هذه القطع عن بعضها حسب طول كل منها عن طريق الفصل الكهربائى باستخدام ألواح الجيلاتين.

- تستخلص قطع حمض *DNA* من شرائط الجيلاتين *DNA-elution*.

- تجرى مضاعفة *amplification* لكل مجموعة من قطع *DNA* على حدة باستخدام تقنية تفاعل البلمرة المتسلسل (*PCR*) وذلك فى وجود بادىء *primer* والذى أوكسى نيوكليوتيدات الأربعة وكمية قليلة من أحد الداى دى أوكسى نيوكليوتيدات (وليكن *ddATP*).

- ومن الجدير بالذكر أن البادىء سيحتوى على مجموعة (*OH*) عند ذرة الكربون رقم (3) لجزيء السكر مما يساعد على ارتباط أحد جزيئات النيوكليوتيدات المزود بها التفاعل.

وبذلك سيبدأ تخليق شريط جديد أمام كل شريط قديم - وسيتوالى ترتيب النيوكليوتيدات الجديدة فى بناء الأشرطة الجديدة - ولكن عملية بناء أى شريط ستقف إذا أخذ جزيء (داى دى أوكسى نيوكليوتيد) فى بناء الشريط الجديد. وحدث هذا الاحتمال الأخير يتم عشوائياً ويؤدى ذلك إلى أن الجزيئات الجديدة ستكون متفاوتة فى أطوالها ولكن كل منها ينتهى بالداى دى أوكسى نيوكليوتيد *ddATP* ويبدأ عند الموقع نفسه.

- تكرر الخطوة الأخيرة مع كمية أخرى من نفس قطع *DNA* ولكن يضاف إليها كمية قليلة من داى دى أوكسى نيوكليوتيد آخر (وليكن *ddTTP*) وعندئذ فإن الأشرطة الجديدة ستختلف أطوالها أيضاً وينتهى كل منها بالداى دى أوكسى نيوكليوتيد *ddTTP*.

- نكرر مرة ثالثة ثم رابعة باستخدام الداى دى أوكسى نيوكليوتيد *ddCTP* ثم الداى دى أوكسى نيوكليوتيد *ddGTP*.

- تؤخذ قطع الـ *DNA* الناتجة عن العمليات المضاعفة الأربع ويجرى لها فصل كهربائى باستخدام ألواح الجيلاتين، وهذا يتم بعمل أربع حفر *wells* متجاورة فى لوح الجيلاتين، ليوضع فى كل حفرة قطع *DNA* (الشكل الملون ٨٣) التى تنتهى شرائطها بأحد الداى دى أوكسى نيوكليوتيدات... ويمثل الجيلاتين، الممتد أمام كل حفرة ما يسمى حارة *Lane*. يؤدى الفصل الكهربائى إلى انفصال قطع الحمض النووى فى شرائط فى كل حارة فى الجيلاتين حسب أطوالها. وتعتبر شرائط كل حارة عن تواجد أحد النيوكليوتيدات. ويمكن عن طريق تتبع النيوكليوتيدات فى الحارات الأربع للجيلاتين معرفة (قراءة) ترتيب النيوكليوتيدات المكونة للقطعة من جزيء *DNA* المستخدمة.

تجدر الإشارة إلى أن ماكسام وجلبيرت *A. Maxam and W. Gilbert* من جامعة هارفارد كانا قد ابتكرا طريقة أخرى للكشف عن تتابع النيوكليوتيدات في الحمض النووي *DNA* ونشرا بحثهما في العدد ٧٤ لعام ١٩٧٧ من مجلة *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* وتتحدد طريقة «ماكسام وجلبيرت» في الخطوات الآتية (شكل ٨٥ ب ملون):

- ١ - إكثار الجزء من الحمض النووي *DNA* المراد معرفة تتابعاته.
- ٢ - وسم *labelling* أحد طرفي قطع الحمض النووي بعنصر مشع وليكن  $^{32}P$ .
- ٣ - تقسيم أجزاء الحمض النووي إلى أربع مجموعات.
- ٤ - استخدام مواد كيميائية معينة تخضع أجزاء الحمض النووي إلى تحلل كيميائي *Chemical degradation* وفق ضوابط معينة كما يلي:

- إخضاع المجموعة الأولى من قطع الحمض النووي *DNA fragments* إلى تحلل كيميائي يؤدي إلى كسر هذه القطع عشوائيا قبل القاعدة النيتروجينية *G*. سينتج عن ذلك قطع *DNA* متفاوتة الأطوال وذلك على حسب موقع القاعدة *G* التي انكسرت قبلها قطعة الحمض النووي.

- إخضاع المجموعة الثانية من قطع الحمض النووي لتحلل كيميائي يؤدي إلى كسر هذه القطع عشوائيا قبل أي من القاعدتين *A+G* سينتج عن ذلك قطع *DNA* متفاوتة الأطوال وذلك على حسب موقع القاعدة *G* أو القاعدة *A* التي انكسرت قبل أي منهما قطعة الحمض النووي.

- إخضاع المجموعة الثالثة من قطع الحمض النووي لتحلل كيميائي إلى كسر هذه القطع عشوائيا قبل القاعدة النيتروجينية *C*. سينتج عن ذلك قطع *DNA* متفاوتة الأطوال وذلك حسب موقع القاعدة *C* التي انكسرت قبلها قطعة الحمض النووي.

- إخضاع المجموعة الرابعة من قطع الحمض النووي لتحلل كيميائي يؤدي إلى كسر هذه القطع عشوائيا قبل أي من القاعدتين *C+T* سينتج عن ذلك قطع *DNA* متفاوتة الأطوال وذلك على حسب موقع القاعدة *C* أو القاعدة *T* التي انكسرت قبل أي منهما قطعة الحمض النووي.

ويلاحظ أنه في جميع الحالات يتم كسر كل قطعة *DNA* في موقع واحد فقط وأن كل جزء ناتج يمتد من الطرف المشع حتى القاعدة النيتروجينية التي تسبق مباشرة القاعدة التي دمرت في عملية التحلل الكيميائي.

٥ - يجري تفريد كهربي على لوح جيلاتيني *gel electrophoresis* للمجموعات الأربع من قطع الحمض النووي *DNA* بعد تمام إجراء التحلل الكيميائي.

سوف تنفصل قطع كل مجموعة عن بعضها حسب أطوالها لتكون شرائط *bands* يمكن مشاهدتها بتطبيق تقنية الإشعاع الذاتي *autoradiography* حيث إن قطع الحمض النووي بشعة كما سبق القول. ومن المتوقع بالطبع أن كل الشرائط *bands* التي سنشاهدها في الحارة *G* ستكون موجودة في الحارة *A+G*، كما أن كل باندا الحارة *C* ستكون موجودة في الحارة *C+T*. ويمكن بذلك قراءة تتابع النيوكليوتيدات برصد مواقع الباندا في الحارات الأربع على لوح الجيلاتين.

ملحوظة: القاعدة النيتروجينية المرتبطة بالعنصر المشع يتعذر إدراك طبيعتها بهذه التقنية لأن تحلل قطعة الحمض النووي قبل هذه القاعدة سيؤدي إلى عدم وجود مادة وراثية مرتبطة بالعنصر المشع وبالتالي عدم وجود شريط على لوح الجيلاتين.

استخدام مجسات الحمض النووي (*DNA Probes*) للكشف عن تسلسل معين من الجزيئات:

هي قطع من شريط واحد من حمض *DNA*، يتكون كل منها من تتابع معين من النيوكليوتيدات تحمل النظير المشع  $^{32}P$  (*Isotope*)، وتجهز هذه المجسات للارتباط (أو للتهجين *hybridize*) مع شريط *DNA* ذي تتابعات نيوكليوتيدات متعكبة *Complementary Sequence* يستهدف التحقق من وجوده. ويوضح الشكل الملون (٨٦) عند أعلاه شريط المجس محتويا النظير



المشع. ويوضح الشكل أيضا قطعاً من شريط حمض *DNA* التي يطلب البحث عند أحدها. وفي أسفل الشكل نجد المجس قد تهيجن مع قطعة معينة - دون بقية القطع - وهي القطعة التي تحتوى على تتابع نيوكليوتيدات متمعة لتلك التي يحملها المجس. ويتم التعرف على القطعة المطلوبة والمجس المرتبط بها عن طريق تقنية خاصة يتم بها الكشف عن المواد المشعة تعرف باسم (التضيع الذاتي) *Autoradiography*. وغنى عن البيان أنه كلما كان المجس يحتوى على عدد أكبر من التتابعات كانت قدرته أكبر على الارتباط (فقط) بالشريط المطلوب.

وتعرف ثلاثة طرز من مجسات *DNA* :

(أ) حمض *DNA* المتمم (*Complementary DNA (cDNA)* :

وهي أجزاء من حمض *c-DNA* تم الحصول عليها باستخدام إنزيم النسخ العكسي *Reverse Transcriptase* أمام شريط *m-RNA*، وعلى ذلك فالمجس يتكون من تتابعات حمض *DNA* الموجودة في المناطق المعروفة باسم إسكونات *exons* فقط، ويتراوح طول المجس من بضعة مئات إلى عدة آلاف من النيوكليوتيدات.

(ب) مجسات جينومية *Genomic Probes* :

وهي قطع من حمض *DNA* تحوى اكسونات *exons* أو إنترونات *introns* وقد لا تحتوى جينات محددة. ويتراوح طول المجس من بضعة مئات إلى عدة آلاف من النيوكليوتيدات.

(ج) مجسات قليلة النيوكليوتيدات *Oligonucleotide Probes* :

وهي تتكون من عدد يتراوح بين ٢٠ - ٣٠ نيوكليوتيد.

ويوضح الشكل اللون (٨٧) استخدام مجس لمنطقة من حمض *DNA* مصابة بطفرة جين مرض الأنيميا المنجلية *Sickle Cell Anaemia* ومجس آخر للمنطقة نفسها من الحمض النووي غير الطافر (الطبيعي)، وذلك للتحجين مع نفس المنطقة من الحمض النووي في المادة الوراثية لثلاثة أشخاص، وبالطبع فإن المجس الذى يحمل الطفرة سيتهجن مع الجين المصاب بالطفرة، أما المجس الذى لا يحمل الطفرة فإنه سيتهجن مع الجين السوى.

ويوضح الرسم لوح جيلاتين استخدم للفصل الكهربى للعينات - من الأفراد الثلاثة - التي هجنت مع المجس الطبيعى، ولوح جيلاتين آخر استخدم للفصل الكهربى للعينات - من نفس الأفراد الثلاثة - هجنت مع المجس الذى يحمل طفرة الأنيميا المنجلية. وتوضح دراسة لوحى الجيلاتين أن :

• الفرد رقم (١) يحمل جينين طبيعيين حيث إنه لم يظهر له شريط فى لوح الجيلاتين الخاص بالفصل الكهربى للعينات التي تم تهجينها مع مجس يحمل الطفرة، بينما ظهر له شريط فى لوح الجيلاتين الخاص بالفصل الكهربى للعينات التي هجنت مع مجس سوى (للجين الطبيعى).

• الفرد رقم (٢) يحمل جينين لمرض الأنيميا المنجلية حيث لم يظهر له شريط فى لوح الجيلاتين الخاص بالفصل الكهربى للعينات التي هجنت مع مجس سوى (للجين الطبيعى).

• الفرد رقم (٣) يحمل جيناً طبيعياً وجيناً للأنيميا المنجلية حيث ظهر له شريط فى كل من لوحى الجيلاتين.

طريقة سزرن لالتقاط حمض *DNA* (*Southern Blotting*) :

تهدف هذه الطريقة إلى التعرف على جزء معين من حمض *DNA* يحمل تتابعات معينة فى تحضير دائم. وقد ابتكر هذه الطريقة الباحث إدوارد سزرن *Edward Southern* من قسم علم الحيوان فى جامعة إدنبرة فى سكوتلندة ونشرها فى مجلة *J.Mol. Biol.* عام ١٩٧٥. وقبما يلي خطوات عمل هذه الطريقة: (شكل ملون ٨٨)

• يجرى هضم المادة الوراثية بواسطة إنزيم قصر *Restriction enzyme* وبذلك يتم تكسيرها إلى قطع صغيرة منها القطعة المطلوب تحديدها.

• يجرى فصل كهربائي جيلائيني *gel electrophoresis* لهذه القطع فتكون شرائط على لوح الجيلاتين *gel* يحتل كل منها موقعه حسب طوله.

• تؤخذ صورة للوح الجيلاتين وعليه شرائط حمض *DNA*.

• يغمر لوح الجيلاتين في محلول قلوي (أيدروكسيد صوديوم) ويعمل ذلك على فصل الشريطين المكونين لقطع حمض *DNA*

عن بعضهما، ويعرف ذلك باسم *Denaturation*، حيث تصبح المادة الوراثية على شكل شرائط *Strands*.

• يتم التقاط شرائط حمض *DNA* أي نقلها من لوح الجيلاتين إلى لوح من نيترات السليولوز *Cellulose nitrate filter* فيما يعرف

باسم (التقاط سزرن) *Southern blotting*، وفي هذه الطريقة تغمس أطراف ورقة ترشيح ماص في صينية تحتوي على سائل معين،

ثم يوضع فوقه لوح الجيلاتين الذي تقع عليه شرائط حمض *DNA*، ويوضع لوح نيترات السليولوز فوق لوح الجيلاتين. ثم يوضع

فوق لوح السليولوز رزمة من ورق الترشيح الماص يعلوها ثقلا زنته حوالي كيلو جرام واحد، فتنتقل بذلك شرائط حمض *DNA* إلى

لوح نيترات السليولوز تحت تأثير الحركة الصاعدة للمحلول من خلال ورق الترشيح.

• تعطل شرائط حمض *DNA* على لوح نيترات السليولوز بمحس *probe* من شريط *DNA* الموسوم بالفوسفور المشع والذي يحمل

التتابعات الكاملة لأحد شريطي جزيء *DNA* المراد البحث عنه، وبذلك يتم تهجينه *hybridization* أي اتحاده معه إن وجد.

يغسل لوح السليولوز لإزالة المعجمات غير المرتبطة. يستطيع الباحث مشاهدة موقع الجزيء المهجن وذلك باستخدام الضوء فوق

البنفسجي. كما يمكن تصويره بفيلم أشعة إكس.

وفي النهاية تجرى مشاهدة موقع هذا الجزيء مع شرائط *DNA* التي سبق التقاط صورة لها وهي على لوح الجيلاتين.

ولعل القارئ يلاحظ أن اسم العالم الذي ابتكر هذه الطريقة *Southern* يعني (الجنوبي). ومن الطريف أن تسمية بعض التقنيات

الأخرى ارتبطت باسم هذه التقنية، فهناك تقنية سميت (الالتقاط الشمالي) *Northern blotting* وهي خاصة بحمض *RNA*، كما أن

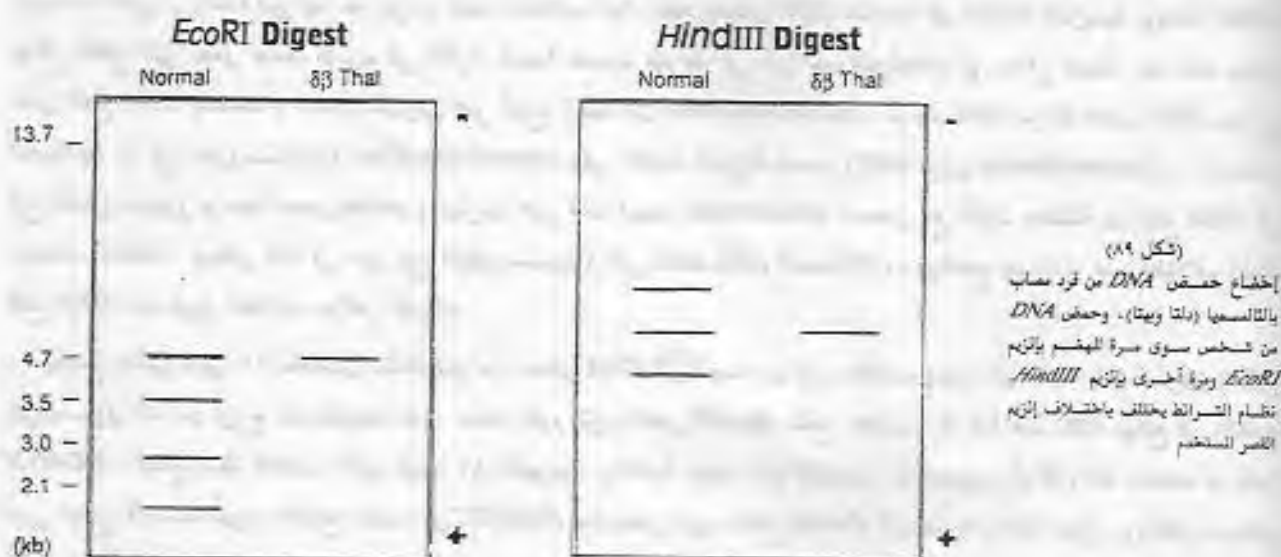
هناك تقنية تعرف باسم (الالتقاط الغربي) *Western blotting* وهي خاصة بالبروتينات. وتجدر الإشارة إلى أن اسمي هاتين التقنيتين

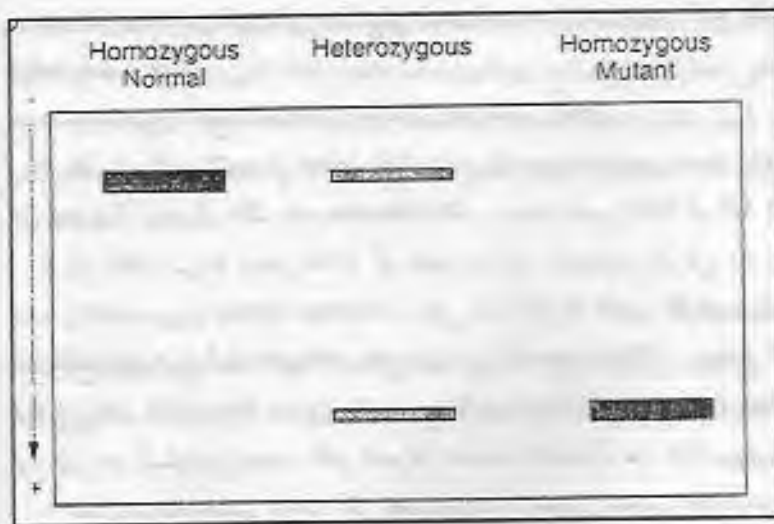
هما تعبيران رمزيان شاعرا في المعامل *Laboratory Jargon*، وليس هنا ضرورة لشرح تفصيلات هاتين التقنيتين.

ويوضح شكل ٨٩ تجربتين أجريتا على الجلوبيين السوي والجلوبيين المصاب بالتالاسيميا (دلتا وبيتا) في كل تجربة، حيث تم

إخضاع الجلوبيين في التجربة الأولى لإنزيم القصر *EcoRI* وفي التجربة الثانية لإنزيم القصر *HindIII*. وفي كل تجربة اختلف نظام

الشرائط *DNA* في الحالة السوية عن الحالة المرضية.





(شكل ٩٠)

الفصل في الجيلاتين يعطي شرائط *bands* يمكن التمييز عن طريقها بين الأفراد الذين يحملون الجين السوي بصورة مزدوجة (نقية)، والأفراد الذين يحملون جين المرض بصورة هجينة (مختلطة)، والأفراد الذين يحملون جين المرض بصورة نقية.

ويوضح شكل ٩٠ إمكانية التفرقة بين وجود جين طبيعي (سوي) بصورة مزدوجة (نقية)، ووجوده بصورة خليطة (سوي/طافن)، ووجوده بصورة نقية طافرة وذلك في حالة أن طفور الجين يرجع إلى طفرة نقطية.

### تقنية (تعدد أطوال قطع القصر) *Restriction Fragment Length Polymorphism (RFLP)*

تعرف هذه التقنية اختصاراً بكلمة (رقلب)، وهي تعتمد على وجود اختلاف بين الأفراد من حيث المواقع التي تعمل عندها إنزيمات القصر في المادة الوراثية مما يترتب عليه اختلاف أطوال قطع حمض *DNA* الناتجة عن المعاملة الإنزيمية. وينشأ اختلاف مواقع القطع التي يعمل عندها الإنزيم في الأفراد نتيجة حدوث طفرات في طرز النيوكليوتيدات في مواقع معينة. بعد ذلك يجرى فصل لقطع *DNA* باستخدام الفصل الكهربائي على ألواح الجيلاتين *gel electrophoresis*، ثم يتم التقاط شرائط حمض *DNA* من لوح الجيلاتين إلى لوح نيتروسيلولوزي *nitrocellulose filter* وهي التقنية المعروفة باسم (التقاط سزرن *Southern blotting*)، ثم يعامل لوح النيتروسيلولوز بواسطة مجس *probe* وسيترتب على ذلك تهجن *hybridization* المجس مع أطوال مختلفة من قطع *DNA* في العينات المختلفة، ويظهر ذلك في صور لوح النيتروسيلولوز التي تلتقط بأفلام أشعة (X)، وبالطبع يستدل على اختلاف أطوال قطع *DNA* عن طريق اختلاف مواقع الشرائط.

ويوضح (شكل ملون ٩١) قطعتين متناظرتين من حمض *DNA* كل منهما من فرد مختلف وطول كل منهما (٩) كيلوبيز (الكيلو بيز يساوي ألفا من أزواج النيوكليوتيدات)، حيث يقوم إنزيم القصر *BamHI* بقطع الجزيء رقم (A) عند ثلاثة مواقع في التتابع *GGATCC*، فينتج لدينا قطعتان الأولى طولها (٤) كيلوبيز، والثانية طولها (٥) كيلوبيز. أما الجزيء رقم (B) فقد حدثت به طفرة في الموقع الأوسط غيرت التتابع عنده إلى *GGGTCC* مما جعل إنزيم القصر *BamHI* لا يعمل عند هذا الموقع، وبالتالي سينتج عندها قطعة واحدة طولها ٩ كيلوبيز.

وفي كل تجربة تم استخدام إنزيم القصر ثم الفصل الكهربائي على ألواح الجيلاتين ثم إجراء التقاط سيزرن على ألواح نيترات سليلوز تعرض في خطوة تالية لمحلول قلوي لفتح شريطي أجزاء الحمض النووي *DNA* عن بعضهما البعض. وفي خطوة تالية استخدم مجس (مشع) مكمل لجين الجلوبيين، ويوضح تصوير هذه الألواح الشرائط التي تهجن مع المجس في كل حالة.

ومن الجدير بالذكر أن أول حالة يتم تشخيصها لمرض وراثي أصاب جنينا بشريا عن طريق تحديد الجين الطافر كانت لمرض ألفا ثلاسيميا. وكان ذلك في عام ١٩٧٦ على يد العالم *Kan* وزملائه. ثم أجروها بعد ذلك على جنين مصاب بالأنيميا المنجلية في عام ١٩٧٨.



وعند استخدام المجس على لوح النيتروسليولوز فإنه في الجزى، رقم (A) سيرتبط مع قطعة من جزى DNA طولها 4 كيلوبيز، ولكنه في الجزى، رقم (B) سيرتبط مع قطعة من جزى DNA طولها 9 كيلوبيز. وبالطبع فإن كل قطعة سيكون لها موقع مختلف على لوح النيتروسليولوز، وبهذا تستخدم هذه التقنية في التمييز بين الفردين. وتجرى هذه التقنية عادة باستخدام عدد من إنزيمات القصر لتزداد فعاليتها.

ويوضح شكل ٩٢ (ملون) جين حالة مرضية أعطى الرمز (D) وهو جين سائد على الجين الطبيعي (WT) وفي هذا المثال نجد الجين (D) مرتبطاً *linked* بحدوث *RFLP*. ومن هنا فالشخص الخليط في الحالة المرضية سيعطى شريطاً يمثل الجزء الكامل من المادة الوراثية *A* وشريطاً آخر للقطعة *A<sub>r</sub>* من المادة الوراثية للجين الثانى التى تحمل الجين المريض. أما الشخص السوى ففيه الجينان الطبيعيان يغيب عنهما تأثير *RFLP* وبالتالي سيعطينا شريطاً واحداً. وتشتمل خطوات العمل على إجراء التقاط سزرن *Southern blotting* لتحميل المادة الوراثية على لوح *filter*، ثم إجراء تهجين *hybridization* مع مجس مشع، ثم يتم تصوير اللوح *filter* بأشعة إكس لتظهر الشرائط على الفيلم.



## الفصل السادس

### الأمراض الوراثية

سبق أن ذكرنا أن الأمراض الوراثية التي تصيب الإنسان يقدر عددها بالآلاف. وتجدد الإشارة هنا إلى أن الخلل في جين واحد (قد) يسبب العديد من الأعراض المرضية *manifold effect* وليس عرضاً واحداً كما قد يظن البعض، كما أن هذه الأعراض قد لا يكون بين بعضها علاقة *pleiotropic*. ففي عرض مارقان *Marfan Syndrome* الذي سنتناوله في هذا الفصل والذي يرجع إلى جين سائد تظهر على المصابين الأعراض الآتية:

- *Long hands with slender, spidery fingers* - طول اليدين المزودتين بأصابع نحيلة عنكبوتية
- *Tall with long face and slender bones* - طول الجسم مع طول الوجه ونحول العظم
- *Spinal anomalies (kyphosis, scoliosis, hemivertebrae)* - تشوهات بعظام العمود الفقري
- تشوه عظمتي اللوح واتخاذ القفص الصدري شكل ذلك الخاص بالحمام وتقوس سقف الحلق
- *Winged scapulae, pigeon chest- arched palate*
- *Poorly developed body muscles* - ضعف بناء عضلات الجسم
- *Deficiency of subcutaneous fat* - نقص في الدهون تحت الجلد
- *Hypermotility of joints* - مرونة زائدة للمفاصل
- عدد كبير من التشوهات في تركيب العين
- *Subluxation of the lens- hippus- cataract- buphthalmos- megalocornea- high myopia or high hypermetropia- miotic pupil- coloboma of the lens- coloboma of the macula- ptosis.*
- *Deformed ears* - تشوه الأذنين
- *Heart diseases* - أمراض القلب
- *Cleft palate* - شق سقف الحلق
- *Macroglossia* - كبير حجم اللسان
- *Syndactyly* - التصاق الأصابع
- *Hypogenitalism or hypergenitalism* - صغر حجم الأعضاء التناسلية أو كبرها
- *Spina bifida* - انشقاق فقرات العمود الفقري
- *Supernumerary mammae* - تعدد الأثدية

ومن ناحية أخرى فإن أعراض الحالة المرضية الناشئة عن جين ما قد تتنوع بين الأفراد، وقد يعزى ذلك إلى أن الجين يعمل في وسط مجموعة كبيرة من الجينات الأخرى للفرد، كما يعمل في ظل ظروف بيئية متباينة. ففي المثال السابق (عرض مارقان) لا تظهر كل الأعراض السابقة في الفرد نفسه. كما تختلف درجة شيع هذه الأعراض بين الأفراد. وفي مثال آخر نجد في الحالة المرضية المعروفة باسم (صغر العين *microphthalmia*) أعراضاً أخرى تصيب الأفراد مثل عتمة القرنية والعدسة وغياب القرحة. كما أن الذكور يكونون عمياناً. ويلاحظ هنا أن بعضهم يكون مصاباً بقصور عقلي والبعض الآخر يكون لديهم ذكاء طبيعي. وترجع هذه الحالة إلى جين متنح مرتبط بكموسوم الجنس (X).

وفي الحالة المرضية المعروفة باسم *retinitis pigmentosa* نجد بعض الأفراد مصابين بعتمة عدسة العين *cataracts*، والبعض الآخر غير مصاب. وفي الحالة المرضية المعروفة باسم *brachydactyly* نجد أصابع أيدي المصابين غير مكتملة وقصيرة، إلا أن بعض الأفراد المصابين نجد لديهم التصاقا بين بعض الأصابع *Syndactyly*. وتمتد الحالة لتشمل أصابع أقدامهم.

وقد تضافرت جهود العلماء على مدى عقود طويلة للكشف عن آليات حدوث الأمراض الوراثية وطرق تشخيصها والبحث عن إمكانية تجنبها والتخفيف من آثارها. ويوضح الشكل الملون (٩٣) رسما للمجموعة الكروموسومية في الإنسان موقعا عليها جينات بعض الأمراض الوراثية والمشاكل الصحية الناتجة في كل حالة. ويتناول هذا الفصل استعراضا لبعض الأمراض الوراثية التي تصيب الإنسان موزعة في مجموعات.

وتجدر الإشارة إلى أن التوزيع الوارد في هذا الفصل من الكتاب لهذه الأمراض إلى مجموعات لا يعنى دائما وجود حدود فاصلة بين هذه المجموعات، فالمجموعات هنا مجرد اجتهاد لتسهيل المتابعة على القارئ، فكثيرا ما سنجد مرضا وراثيا واحدا يمكن وضعه في أكثر من مجموعة واحدة.

أولا: أمراض وراثية تنشأ عن تغير في أعداد الكروموسومات:

ترجع هذه الحالات في الإنسان عادة إلى نقص أو زيادة كروموسوم واحد في خلايا الفرد فيصبح عدد الكروموسومات في خلايا جسمه (٤٥) أو (٤٧). ويعرف الخلل في عدد الكروموسومات باسم *Aneuploidy*. وكما سبق القول فإن سبب ذلك حدوث اضطراب عند حدوث الانقسامات الخلوية التي تؤدي إلى تكوين الخلايا التناسلية. ويعرف هذا الطراز من الانقسامات باسم (الانقسام الاختزالي *Meiosis*)، فبدلاً من أن يذهب كل كروموسوم من كل كروموسومين متشابهين إلى خلية من الخليتين الناتجتين عن الانقسام، فإنهما يذهبان معا إلى إحدى الخليتين، وينتج عن ذلك خلية يزيد فيها عدد الكروموسومات وخلية أخرى ينقص فيها عدد الكروموسومات. ويعنى ذلك أن الكروموسومين المتشابهين لا يتفصلان عن بعضهما، ويعرف ذلك باسم (عدم فك الارتباط *Non-disjunction*). فإن حدث وشاركت خلية تناسلية تحمل هذا الاضطراب في عملية الإخصاب نتج لدينا زيجوت به خلل كروموسومي، وبالتالي تحمل خلايا الفرد الناتج هذا الخلل. وفيما يلي أمثلة للأمراض الناشئة عن هذه الآلية:

(١) تغير في عدد كروموسومات الشق (الجنس):

في أغلب الحالات يشمل هذا التغير أعداد الكروموسوم *X*، وعلى ذلك فإن النمط الطبيعي لتواجد جسم بار يتغير (راجع الفصل الأول) ويساعد الكشف عن جسم بار في تحديد حالات الشذوذ الكروموسومي المتعلقة بكروموسومات الجنس. ولهذا الغرض، تؤخذ خلايا من بطانة الفم للكشف عن جسم بار، أو تفحص خلايا الدم البيضاء من طراز الخلايا مشكلة النواة *Polymorphonuclear* حيث يوجد جسم بار على شكل مضرب *Drumstick* متصل بالنواة.

١- عرض كليفيلتر *Klinefelter's Syndrome*

وهي حالة تصيب الذكور وفيها يبلغ عدد الكروموسومات في كل خلية جسمية ٤٧، وذلك بسبب كون كروموسومات الجنس ثلاثة *XXY*. وبذا يظهر جسم بار *Bar body* في خلايا هؤلاء الذكور. ويلاحظ في هؤلاء الأفراد صغر حجم الخصى في البالغين، والسائل المنوي لديهم يكاد يكون خاليا من الحيوانات المنوية، والأنبيبيات المنوية في الخصية تبدو تالفة. ويلاحظ في هؤلاء الذكور كبر حجم الثديين وقلة نمو الشعر في منطقة الصدر والذقن. بينما يتركز نمو الشعر في منطقة العانة وذلك على شكل مثلث (الشكل الأنثوي). وفصلا على ذلك يصاب الفرد بهشاشة العظام *Osteoporosis*، ومعدل ذكاء *IQ* منخفض قليلا، كما يعنى الفرد إلى طول القامة (شكل ٩٤).

وهناك حالة أخرى تكون فيها الكروموسومات الجنسية للذكر *XXY* يقال إن أصحابها يتصفون بالعنف، ومن المثير للدهشة أن الانقسام الاختزالي في خصى هؤلاء الذكور ينتج حيوانات منوية على الطرازين المألوفين (*X*)، (*Y*)، ذلك أن الكروموسوم *Y* الزائد لا يمثل في الخلايا التناسلية (الجاميطات)، وبالتالي لا ينتج لدى هؤلاء حيوانات منوية (*XY*) أو (*XX*).



## ٢- عرض تيرنر *Turner's Syndrome*:

وهى حالة تصيب الإناث حيث يبلغ عدد الكروموسومات فى الخلية الجسمية ٤٥ فقط وذلك بسبب نقص كروموسوم (X) لديهن، ويرمز لهن عادة (XO)، أى يكون لديهن كروموسوم (X) واحد. وبالتالي لا يوجد فى خلاياهن جسم بار. وفى هؤلاء الإناث يكون الجهاز التناسلى غير ناضج، كما يلاحظ صغر حجم الرحم وقناتي موللر، كما أن هؤلاء الإناث لا يحضن، وتجد فى موقع كل مبيض كتلة من النسيج الضام. وقد يصاحب الحالة صمم وعيوب فى الشريان الأورطى. ومن الشكل الخارجى غالباً ما نلاحظ وجود امتدادات جناحية الشكل عند الزاوية بين الرقبة والكتفين، كما تميل المصابات إلى قصر القامة، كما يلاحظ اتساع الزاوية بين الذراعين والجسم عند مد الذراعين بمحاذاة الجسم. كما يبدو مشط الإصبع الرابع باليد *metacarpal IV* قصيراً، وتظهر أظافر أصابع اليد صغيرة الحجم، وتظهر على الجلد بقع صغيرة بنية اللون. كما يلاحظ صغر حجم الثديين وتباعد حلمتيهما عن بعضهما بشكل ملحوظ (شكل ٩٥).



(شكل ٩٥)

امرأة مصابة بالمرض الوراثى  
*Turner Syndrome*



(شكل ٩٤)

رجل مصاب بالمرض الوراثى  
*Klinefelter Syndrome*

وهناك حالة أخرى تصيب الإناث تكون فيها كروموسومات الجنس (XXX) ولا تبدو عليهن أعراض غير طبيعية، وينتج عنهن بويضات تحمل كل واحدة منها كروموسوما (X) واحداً. وبالتالي فهن لا يورثن الحالة للجيل اللاحق.

## (ب) تغير فى عدد الكروموسومات الجسمية:

فى أغلب هذه الحالات يزيد عدد الكروموسومات بمقدار كروموسوم واحد، وبذا يوجد فى الخلية ٣ كروموسومات متشابهة، وهو ما يعرف باسم *Trisomy*. وفيما يلى أمثلة لهذه الحالات غير السوية:

### ١- عرض داون أو المنجولية (*Down Syndrome (Mongolism)*)

وصف هذه الحالة بالتفصيل لأول مرة طبيب إنجليزى هو *John Langdon Down* وذلك فى عام ١٨٦٦. ومن أعراض هذه الحالة التخلف العقلى وعدم النضج الجنسى، وانخفاض الجفن العلوى للعين بشكل يشبه الحالة فى السلالة المنجولية (شكل ٩٦) بالإضافة إلى وجود بعض التشوهات فى الأذن واللسان والقلب وتضخم القولون والأصبع الكبير فى القدم، واتساع المسافة بينه وبين الأصابع الأخرى، وتشوه عظم الحوض ونقص عدد الضلوع. وكان العالم *Cummins* أول من أشار فى عام ١٩٣٩ إلى اختلاف الخطوط الدقيقة براحة اليد وأسفل القدم لدى المرضى بعرض (داون).



(شكل ٩٦)

طفل مصاب بالمرض الوراثى  
*Down Syndrome*

ويرجع هذا المرض الوراثى إلى عدم فك الارتباط *Non-disjunction* للكروموسوم رقم ٢١ حيث يوجد فى الخلايا الجسمية للمصاب بعرض داون عدد ٣ كروموسومات من الكروموسوم رقم (٢١). والمرأة المصابة بهذه الحالة تنتج طرازين من البويضات أحدهما

بويضات تحتوي على كروموسومين ٢١ وإذا أخصبت تنتج فرد مصاب بالمرض نفسه ، وطراز آخر لبويضات بها كروموسوم واحد رقم ٢١ (بويضات سوية) وإذا أخصبت نتج زيجوت يعطى فردا سليما.

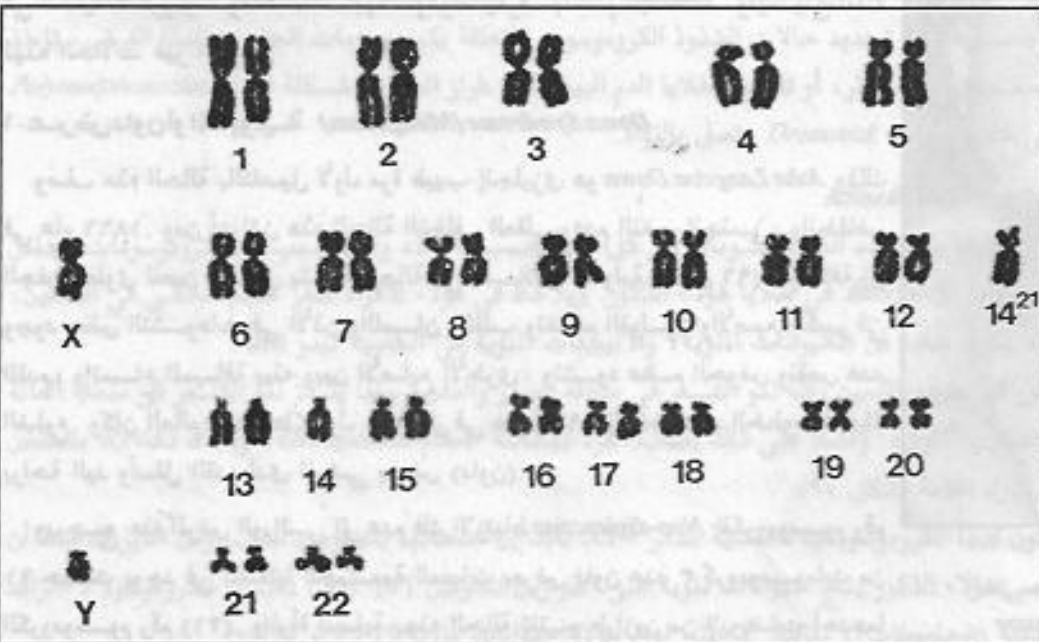
ويشاهد في بعض الحالات ارتباط الكروموسوم رقم ٢١ الزائد مع أحد الكروموسومين رقم ١٤ فيما يعرف باسم (انتقال *Translocation*) ، وبهذا يبدو ظاهريا أن عدد الكروموسومات لم يتغير (٢٣ زوجا) (شكل ٩٧).

وقد لوحظ أن نسبة إنتاج أطفال بهذه الحالة المرضية تكثر كلما تقدم عمر الأم. فقد قدر أن نسبة وجودها بين الأطفال لأمهات قبل سن الثلاثين هي ١ : ٢٠٠٠ ، بينما تكون هذه النسبة ١ : ٢٥٠ بعد سن الخامسة والثلاثين ، وتقفز إلى ١ : ٥٠ بعد سن الخامسة والأربعين.

ويفسر بعض العلماء ذلك بأن الأم المتقدمة في العمر تكون أكثر عرضة للعوامل البيئية الضارة بحكم طول مدة تعرضها لهذه العوامل ، كما يفسرها البعض الآخر بأن فسيولوجية جسم الأم تكون بالضرورة أقل كفاءة مع تقدم عمرها بصورة تؤدي إلى اضطراب في الآليات التي تحكم عمل خلايا الجسم بما فيها البويضات التي تفرزها مما يسبب فشل فك الارتباط الكروموسومي للكروموسوم رقم ٢١.

ومن المعروف أن البويضة في قناة البيض تكون في المرحلة الاستوائية للانقسام الاختزالي الثاني وأنها لاتكمل خطوات الطور الانفصالي والطور الانتهائي إلا بعد دخول الحيوان المنوي فيها. كما أنه من المعروف أن البويضة تكون صالحة لأن تخصب لمدة ٢٤ ساعة على الأكثر منذ تحررها من المبيض ، وأن حياة الحيوانات المنوية داخل قنوات الأنثى تستمر لمدة يومين أو ثلاثة على الأكثر.

وفي تفسير لشيوع حالة المنجولية في السيدات المتقدمات في السن قال العالم *James German* وآخرون (١٩٦٨) بأنه كلما كان إخصاب البويضة ميكرا عقب تحررها من المبيض ، استكملت خطوات الانقسام الاختزالي بصورة طبيعية وتحقق ضمان توزيع سليم للكروموسومات ، أما إذا تأخر الإخصاب إلى الساعات الأخيرة من الـ ٢٤ ساعة ، فإن ذلك يعطى فرصة لحدوث طور انفصالي شاذ يشعل عدم انفصال الكروموسومين رقم ٢١ مما يسبب حالة المنجولية. ولضمان حدوث إخصاب فور دخول البويضة إلى قناة البيض فإنه يجب توفر الحيوانات المنوية في هذه اللحظة. وقد قام العالم جيمس جيرمان بالربط بين ذلك وعمر الزوجة لتفسير شيوع المنجولية في الزوجات متقدمات السن وعدم شيوعه في الزوجات صغيرات السن. وبمعنى آخر فإن تباعد اللقاءات الزوجية



(شكل ٩٧) تحفيز كروموسومي *Karyotype* لرجل مصاب بالمرض الوراثي *mongolism*. لاحظ أن الكروموسوم الزائد (٢١) مرتبط بالكروموسوم رقم (١٤) وبهذا يبدو عدد الكروموسومات لم يتغير ظاهريا



(شكل ٩٨)

طفل مصاب بعرض إدوارد

الذى يحدث عادة مع تقدم عمر الزوجة يعطى فرصًا أكبر لإخصاب البويضة في ساعاتها الأخيرة مما يزيد فرص حدوث عرض (داون)، وذلك على عكس الزوجات صغيرات السن.

### ٢- عرض إدوارد *Edward Syndrome*:

لدى المصابين بهذا العرض كروموسوم زائد رقم (١٨) بمعنى وجود ٣ كروموسومات من هذا الكروموسوم ليصبح عدد الكروموسومات بالخلية الجسمية ٤٧ بدلًا من ٤٦. ومعظم المصابين بهذا العرض من الذكور. ومن الأعراض الخارجية لأصحاب هذه الحالة تراكم أصابع اليد فوق بعضها عند قبضها، واستطالة الرأس (شكل ٩٨) وبعض الخصائص غير العادية في الفم والأنف وصيوان الأذن وبصمة الإصبع، بالإضافة إلى متاعب في القلب والكلى. وغالبًا يموت الطفل المصاب بهذه الحالة بعد شهور قليلة من ولادته.



(شكل ٩٩)

طفلان مصابان بالمرض الوراثي *Patau Syndrome*



### ٢- عرض باتو *Patau Syndrome*:

لدى المصابين بهذه الحالة كروموسوم زائد رقم (١٣) بمعنى وجود ٣ كروموسومات من هذا الكروموسوم ليصبح عدد الكروموسومات بالخلية الجسمية ٤٧ بدلًا من ٤٦. ويصاحب هذه الحالة تشوه في المخ ووجود الشفة الأرنبية *harelip* وزيادة عدد الأصابع في اليد وصغر العينين (شكل ٩٩) بالإضافة إلى سقף الحلق المشقوق. وغالبًا ما يموت الطفل المصاب بعد شهور قليلة من ولادته.





(شكل ١٠١) طفل مصاب بالمرض الوراثي Cri du Chat

ثانياً: أمراض وراثية تنشأ عن فقد جزء من كروموسوم *Deletion* :

عرض مواء القطط *Cri du Chat Syndrome* :

فى هذه الحالة يصدر الطفل صوتاً أشبه بمواء القطط، وتنتج هذه الحالة من بتر *deletion* للأجزاء الطرفية من الكروموسوم رقم (5) وهى الخاصة بالمنطقتين *sp15.2 & sp15.3* (شكل ملون ١٠٠)، وتبدو رأس الطفل صغيرة الحجم (شكل ١٠١). ويعانى الطفل من تخلف عقلى.

ثالثاً: أمراض وراثية تنشأ عن انتقال جزء من كروموسوم وارتباطه بكروموسوم آخر *Translocation* :

١- مرض لقوما بركت *Burkitt's Lymphoma* :

وصف هذا المرض لأول مرة العالم دنيس بركت *Dennis Burkitt* فى الخمسينيات. وهو سرطان يصيب الخلايا اللمفية ويؤدى إلى تورم جانب كل من الوجه والرقبة (شكل ملون ١٠٢). ويرجع سببه إلى انتقال جزء من الكروموسوم رقم (٨) الحامل للجين المسرطن الأولى *c-myc proto-oncogene* ليرتبط بالكروموسوم رقم ١٤ فى موقع ملاصق للجين المسئول عن الأجزاء الثابتة من السلاسل الثقيلة للأجسام

المضادة المناعية المعروفة باسم *Cysegments* وذلك بعد كسر قطعة من هذا الموقع وارتباطها بالكروموسوم رقم (٨)، أى إنتقال متبادل *Reciprocal translocation* (شكل ملون ١٠٣، شكل ملون ١٠٤).

وتفصيل الأمر أن الجين *c-myc* ينظم عمليات الانقسام الخلوى لتحديث بالمعدل السوى وفى التوقيت السليم، ولكنه عندما ينتقل فى الحالة المرضية إلى الموقع الجديد على الكروموسوم رقم (١٤) فإنه يتأثر بالجزء الجينى المعروف باسم (المسرّع *enhancer*) مما يعجل من معدل تعبير الجين *c-myc* بصورة تجعل عمليات الانقسام الخلوى تتم بمعدل عال جداً، وهذا هو ما يحدث للخلايا اللمفية من الطراز (B) ويؤدى إلى التحول السرطانى.

وقد ينتقل هذا الجزء من كروموسوم (٨) الحامل للجين المسرطن الأولى *c-myc* ليرتبط بالكروموسومين رقم (٢) أو رقم (٢٢) أيضاً فى مواقع لجين مسئول عن تكوين أجزاء أخرى من الأجسام المضادة. ويسبب انتقال الجين المسرطن الأولى *c-myc* إلى هذه المواقع تحوله إلى جين مسرطن *oncogene* يسبب الورم السرطانى أيضاً.

٢- سرطان الدم النخاعى *Myelogenous Leukemia*

(حالة كروموسوم فيلا ديليفيا *Philadelphia Chromosome*):

تنتج هذه الحالة عند انتقال جزء من الكروموسوم رقم (٩) يحمل الجين السرطانى الأولى *abl* وارتباطه بالكروموسوم رقم (٢٢) عند موقع الجين *bcr* مع انتقال جزء من الكروموسوم رقم (٢٢) وارتباطه بالكروموسوم رقم (٩) انتقال متبادل *Reciprocal translocation*، ويطلق على الكروموسوم رقم (٢٢) فى شكله الجديد اسم (كروموسوم فيلاديلفيا) يتميز بارتباطه بالجينين *bcr, abl* ويسبب ذلك التحول السرطانى. (شكل ملون ١٠٥).

#### رابعاً: التغيير في القواعد النيتروجينية للجين (راجع شكل ٤٦ فصل ٢):

يوضح هذا الشكل الطرز المختلفة للتغيرات المحتملة في القواعد النيتروجينية للجين (حمض *DNA*)، حيث يوضح أعلى الشكل تتابع القواعد النيتروجينية في حمض *DNA* في الحالة السوية، ثم أسفلها نجد نسخ هذه القواعد إلى حمض *RNA* الرسول، ويوضح السطر الثالث ترجمة الشفرات الثلاث (٩ قواعد) إلى ثلاثة أحماض أمينية. ويوضح الشكل ثلاثة طرز من التغيرات.

#### (أ) طفرة تغيير الهيكل العام *Frameshift Mutation*:

وهي تنشأ عن إضافة قاعدة (ولتكن *G* في هذا المثال) مما يترتب عليه تغيير في نتيجتي النسخ والترجمة.

#### (ب) طفرة الاستبدال *Substitution Mutation*:

وهي تنشأ عن استبدال قاعدة بأخرى (وهي وضع *A* بدلاً من *C* في هذا المثال) وينتج عن ذلك نسخ وترجمة مغايرة للحالة السوية تشمل أحد الأحماض الأمينية (ينتج لدينا *serine* بدلاً من *alanine* في هذا المثال).

#### (ج) طفرة المحافظة على الأصل *Same Sense Mutation*:

في هذا المثال وضعت القاعدة (*G*) بدلاً من القاعدة (*A*) في حمض *DNA*، ولكن لأن الشفرة *GCC* تدل على الحمض الأميني نفسه (*alanine*) مثل الشفرة *GUC* فإن الترجمة لم تتغير.

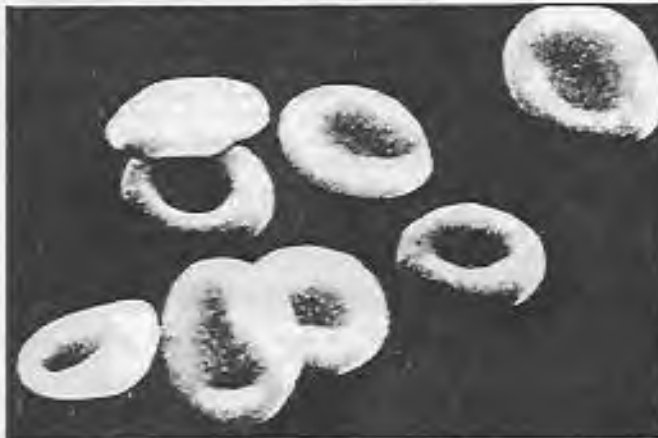
ومن أشهر الأمثلة لطفرة الاستبدال نذكر:

#### ١- مرض الأنيميا المنجلية *Sickle Cell Anaemia*:

يشيع هذا المرض لدى السود في الولايات المتحدة الأمريكية حيث يكون البروتين الداخل في تكوين هيموجلوبين خلايا الدم الحمراء غير سوى التركيب. وتتخذ خلايا الدم الحمراء شكلاً منجلياً بدلاً من شكلها الطبيعي (قرصي الشكل مقعرة الوجهين) (شكل ١٠٦).

والمرض يؤدي بحياة الصاب وهو في حوالى سن العاشرة (إذا كان الجين موجوداً بصورة مزدوجة *homozygous*، ولكن الخلطاء *heterozygous* في هذا الجين، أي لديهم ما يعرف باسم *Sickle cell trait*، يعانون متاعب صحية معينة، حيث نجد أن حوالى ٣٥٪ من خلايا الدم الحمراء لديهم تحمل هيموجلوبيناً غير سوى التركيب. ويقع الجين على الكروموسوم رقم (١١). ويوضح (شكل ١٠٧ ملون) أن جزيء الهيموجلوبين يتركب من أربع سلاسل من عديد الببتيد (سلسلتان ألفا، كل منهما تحتوى على ١٤١ حمضاً أمينياً، وسلسلتان بيتا، كل منهما تحتوى على ١٤٦ حمضاً أمينياً) ويتصل بكل منهما مجموعة هيم *heme* تحتوى على الحديد.

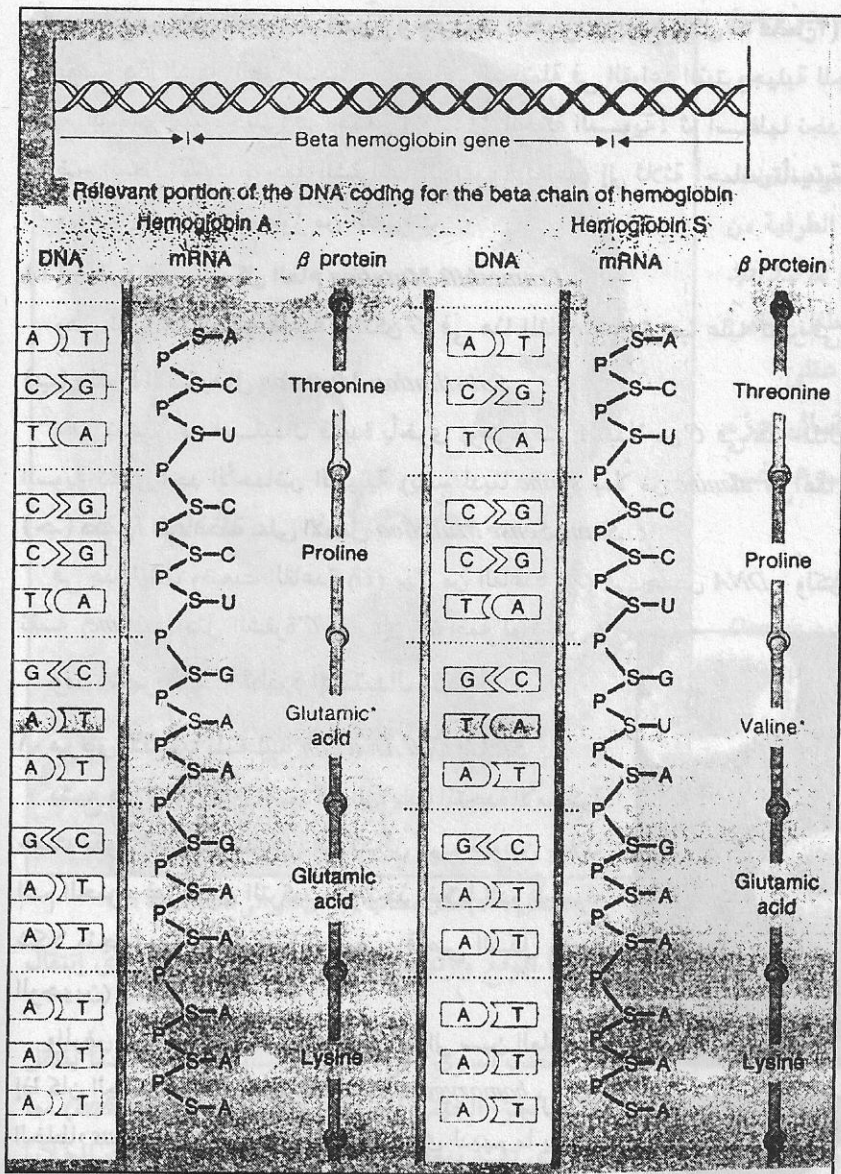
والجدير بالذكر أن كل خلية دم حمراء تحتوى على حوالى ٢٨٠ مليون جزيء هيموجلوبين، وكل جزيء هيموجلوبين يحتوى على ٥٧٤ حمضاً أمينياً.



(شكل ١٠٦)

(a) خلايا الدم الحمراء السوية في الإنسان  
(b) خلايا الدم الحمراء منجلية الشكل في حالة الإصابة بالمرض الوراثي *sickle cell anaemia*





(شكل ١٠٨)

الطفرة النقطية والأنيميا المنجلية: النصف الأيسر من الرسم يوضح الحالة السوية للجين والنسخ والترجمة لإنتاج السلسلة بيتا للأحماض الأمينية الداخلة في تركيب الهيموجلوبين. النصف الأيمن: من الرسم يوضح حدوث طفرة نقطية في الجين أدت إلى وضع الحمض الأميني فالين بدلا من حمض الجلوتاميك.

كما أن كثيرا ما تعوق خلايا الدم الحمراء المتكسرة وزيادة لزوجة الدم سريان الدم بشكل طبيعي في أعضاء الجسم مما يؤدي إلى الإضرار بالمخ والعضلات والرئتين فتحدث مضاعفات منها الشلل والروماتزم والالتهاب الرئوي.

ويعطى هذا مثلا عن كيف أن الخلل في جين واحد ينعكس بالسلب على مظهر وحياة الشخص في عدة اتجاهات، ويوصف الجين في هذه الحالة بأنه متعدد التأثير *Pleiotropic*. وبالطبع فإنه في مثل هذه الحالة ينصح بعدم زواج اثنين حاملين *Carrier* لهذا الجين حيث إن أثره المدمر يكون ظاهرا في الأبوين، ولكن ٢٥٪ من نسلهما سيحمل الصفة بصورة نقية *Pure* وتظهر عليه الصفة المرضية، ٥٠٪ من نسلهما سيحمل جين المرض بصورة خليطة تسمح بنقل الجين إلى الأجيال اللاحقة. ويلاحظ أن الشخص الحامل لهذا الجين المتنحي تظهر عليه أعراض المرض إذا تعرض لظروف نقص غاز الأوكسجين.

وتنشأ الحالة المرضية عن طفرة نقطية *Point mutation* تصيب الجين المسئول عن سلسلة عديد الببتيد بيتا في جزيء الهيموجلوبين، فتسلسل القواعد النيتروجينية في الجين المسئول عن هذه السلسلة عند الشفرة رقم (٦) *CTT* يطرأ إلى *CAT*، وبذا تصبح الشفرة السادسة (غير السوية) على حمض *m-RNA* هي *GUA* بدلا من *GAA*، وبذا تترجم في الشخص المصاب إلى حمض الفالين بدلا من حمض الجلوتاميك، وبذا يختل تركيب سلسلة عديد الببتيد «بيتا» الداخلة في تركيب الهيموجلوبين (شكل ١٠٨)، ويترتب على ذلك أن تتخذ خلايا الدم الحمراء أشكالا غريبة يغلب عليها الشكل المنجلي *Sickle* كما سبق القول، وهي تكون هشة حيث تتكسر بسهولة فينتج عن ذلك أنيميا، كما أن قدرتها على الارتباط بالأوكسجين الوارد إلى الرئتين تكون محدودة مما يزيد العبء على القلب لدفع مزيد من الدم إلى أعضاء الجسم فيترتب على ذلك مرض القلب، كما يشعر المصاب بالإجهاد السريع عند بذل أي مجهود. كما يزداد العبء على الطحال من حيث قيامه بالتخلص من أعداد كبيرة من خلايا الدم الحمراء المتكسرة مما يؤدي إلى تلفه، وعجزه بالتالي عن تخليص الجسم من الميكروبات التي تغزوه فيصبح المريض فريسة للميكروبات.



ومما يذكر أن العالم «لينس بولنج» (Linus Pauling) (١٩٠١ - ١٩٩٤) - الذي حاز الدكتور أحمد زويل كرسية في معهد كاليفورنيا للتكنولوجيا (CalTex) - هو أول من أشار إلى أن سبب مرض الأنيميا المنجلية يرجع إلى خلل في الهيموجلوبين، وكان ذلك في عام ١٩٤٩.

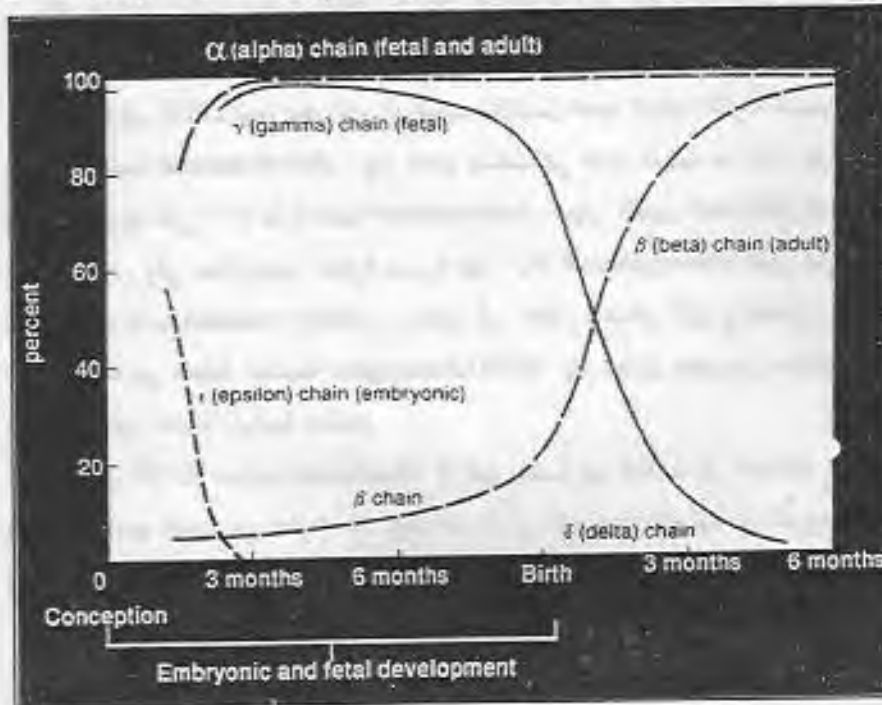
وفي عام ١٩٥٦ اكتشف العالم «إنجرام» (Vernon Ingram) - من جامعة كمبريدج - الخلل في تتابع الأحماض الأمينية في هيموجلوبين خلايا الدم الحمراء للمريض. وكان الطبيب الأمريكي J. B. Herrick أول من وصف الحالة المرضية لخلايا الدم الحمراء المنجلية وذلك في عام ١٩١٠.

٢ - الجين المسرطن -*ras oncogene*:

يعزى حوالي ١٥٪ من جميع طرز السرطانات التي تصيب الإنسان إلى طفرات تصيب الجين *ras*، ويشمل ذلك حوالي ٢٥٪ من سرطانات الرئة، ٥٠٪ من سرطانات القولون وأكثر من ٩٠٪ من سرطانات البنكرياس، حيث تحول هذه الطفرات هذا الجين إلى جين مسرطن *Oncogene* (شكل ملون ١٠٩)، وينتج الجين المسرطن بروتينا يعرف باسم *ras protein* الذي يرتبط في مرحلة لاحقة عند طرفه *C-terminus* بمركب دهني يعرف باسم *farnesyl isoprenoid* وذلك بمساعدة إنزيم يعرف باسم *farnesyl transferase*، وتعرف هذه الخطوة باسم *prenylation* (شكل ملون ١١٠)، ويرتبط المركب الجديد بالغشاء الخلوي ويقوم بتحفيز انقسام الخلية *Cell proliferation*.

وقد اعتمد علاج هذه الحالات المرضية حديثا على عقاقير تثبط إنزيم *farnesyl transferase*. وميزة العقاقير المعتمدة على هذه الآلية أنها تؤثر فقط على الخلايا المنتجة للبروتين *Ras protein* أي الخلايا السرطانية دون الإضرار بالخلايا السليمة.

ويوضح (شكل ملون ١٠٩) - الذي سميت الإشارة إليه - أن أكثر الطفرات النقطية *Point mutations* شيوعا التي تحدث في جين *ras* هي التي فيها توضع القاعدة (T) في الشفرة رقم (١٢) بدلا من القاعدة (G)، وبذلك تتم ترجمة هذه الشفرة إلى الحمض



(شكل ١١١)

توقيتات إنتاج سلاسل عديدة الببتيد المختلفة للهيموجلوبين خلال مراحل النمو الجنيني للإنسان وفترة ما بعد الولادة. المحور الرأسي يوضح نسبة ما تحتويه جزيئات الهيموجلوبين من السلاسل المختلفة.

الأميني «فالين» بدلا من الحمض الأميني «جليسين»، وبذا يتشأ البروتين الخالف. كذلك تحدث طفرات أخرى في المواقع أرقام ١٢، ١٣، ٦١ في الجين تسبب السرطان في الإنسان. ومما يذكر أن أول اكتشاف لعلاقة الجينات بإحداث السرطان كان عن الجين *src* الموجود في فيروس *Rous sarcoma virus (RSV)* الذي يسبب السرطان.

٢ - *Thalassemia* - ثالاسيميا:

سبق أن أوضحنا تركيب الهيموجلوبين البشري في الشخص السليم اليافع (راجع شكل ١٠٧). وتتعدد طرز سلاسل عديد الببتيد في الهيموجلوبين. ويوضح شكل (١١١) أهم هذه السلاسل، وهي كما يلي:

- السلاسل ألفا  $\alpha$  (*alpha chains*): وهي توجد بنسبة عالية في مرحلة مبكرة من عمر الجنين، وتستمر هكذا بعد الولادة وعلى مدى طول العمر.

- السلاسل بيتا  $\beta$  (*Beta chains*): وهي تظهر بمعدل منخفض في مرحلة مبكرة من عمر الجنين، ثم تزداد بقدر ضئيل حتى تتم الولادة، ثم تزداد بشكل واضح بعد ذلك حتى تصل إلى حدها الأقصى عندما يبلغ عمر المولود (٦) شهور وتستمر هكذا طول العمر.

- السلاسل جاما  $\gamma$  (*gamma chains*): وهي تظهر بمعدل عال عندما يبلغ عمر الجنين (٣) شهور ثم تقل بشكل واضح قرب ولادة الجنين وتستمر في انخفاضها حتى تصل إلى حدها الأدنى عندما يبلغ عمر المولود (٦) شهور.

- السلاسل دلتا  $\delta$  (*delta chains*): وهي تظهر قبل الولادة بحوالي شهر وذلك بقدر محدود وتظل هكذا بعد الولادة.

- السلاسل إبسلون  $\epsilon$  (*epsilon chains*): وهي تظهر في وقت مبكر من عمر الجنين، ويقل مستواها بسرعة إلى أن تختفي والجنين في عمر ثلاثة شهور.

مما سبق يتضح أن هييموجلوبين الجنين المبكر *embryo* يتكون من سلسلتين من الطراز ألفا وسلسلتين من الطراز إبسلون. وأن هييموجلوبين الجنين المتأخر *fetus* يتكون من سلسلتين من الطراز ألفا وسلسلتين من الطراز جاما.

وبلاحظ أن هييموجلوبين الجنين له قابلية كبيرة جدا للاتحاد بالأوكسيجين، وتعتبر هذه الصفة ضرورية لكي يتمكن هييموجلوبين الجنين النامي من جذب الأوكسيجين عبر المشيمة من خلايا الدم الحمراء للأم.

وفي الشخص البالغ نجد أن ٩٠٪ من هييموجلوبين يحتوى على سلسلتين من الطراز ألفا وسلسلتين من الطراز بيتا، ونسبة قليلة من هييموجلوبين تتكون من سلسلتين من الطراز ألفا وسلسلتين من الطراز دلتا.

وتقع جينات تخليق سلاسل الجلوبيين بيتا وألفا الداخلة في تكوين هييموجلوبين على الأذرع القصيرة للكروموسومين ١١، ١٦ على التوالي، ويتكون كل جين من ٣ إكسونات، ٢ إنترونات.

وينتج مرض الثالاسيميا عند نقص أو غياب سلاسل عديدة الببتيد المكونة للهييموجلوبين. ومن طرز هذا المرض ما يعرف باسم بيتا ثالاسيميا *Beta thalassaemia*، وهو يتعلق بسلسلتى عديد الببتيد من طراز بيتا الداخلتين في تكوين هييموجلوبين، ويرجع ذلك إلى مايزيد على ٢٠٠ طفرة نقطية *Point mutation* تصيب الجين المنظم *regulatory gene* لعملية تخليق هذا الطراز من سلاسل عديد الببتيد. وفي حالة وجود الطفرة بصورة نقية *homozygous (B<sup>0</sup> B<sup>0</sup>)* تظهر على الشخص أعراض شديدة للأنيميا - وهي حالة تعرف باسم *Cooley's anaemia* - وتشوه في العظام وتضخم الكبد والطحال مما يؤدي بحياة الفرد وهو في العشرينيات من العمر، بينما في الحالة الخليطة *homozygous (B<sup>+</sup> B<sup>+</sup>)* يتم تخليق بعض من سلاسل بيتا وتكون الحالة أقل خطورة بكثير. وعلى ذلك فإن جين الحالة المرضية متنحيا.

أما مرض ألفا ثالاسيميا *Thalassaemia*  $\alpha$  فهو ينشأ عن حالات بتر *deletion* تشمل الجين أو الجينات المسؤولة عن تخليق سلاسل عديد الببتيد من الطراز ألفا. وبلاحظ هنا أن المجموعة النصفية من الكروموسومات تحتوى على جينين للجلوبيين ألفا، وعلى ذلك يكون التركيب الجيني في الحالة المرضية أحد الاحتمالات الآتية:

$\alpha/\alpha\alpha$  - وفيها الحالة المرضية لا تستشر عادة

$\alpha/-\alpha$  - ويصاحبها أنيميا خفيفة

$-/\alpha\alpha$  - - ويصاحبها أنيميا خفيفة

$\alpha/-$  - - أنيميا خفيفة إلى شديدة

$-/-$  - - وهي حالة معيقة تعرف باسم *Bart's hydrops fetalis*

ويلاحظ في الحالتين الأخيرتين حدوث نقص واضح في إنتاج الجلوبيين ألفا وبصاحب هذا عادة زيادة تخليق السلاسل (بيتا) في الأشخاص اليافعين وزيادة تخليق السلاسل (جاما) في الأجنة *fetuses*. وفي الحالتين تكون كفاءة خلايا الدم الحمراء في حمل الأوكسيجين محدودة بشكل واضح كما تنكسر هذه الخلايا بمعدل مرتفع. وفي الحالة الأخيرة (- / -) يموت الفرد في المرحلة الجنينية.

وتقتضى حالة المريض بالثلاسيميا زرع نخاع عظم له أو نقل دم *blood transfusion* له باستمرار على فترات، إلا أن الحل الثاني يؤدي إلى تراكم عنصر الحديد لديه *iron buildup*، مما يوجب سحب الحديد من بلازما الدم باستخدام مركبات كيميائية خاصة تعرف باسم *chelators* وهي تقنيات مكلفة ماديا.

### خامسا: أمراض وراثية ترجع إلى خلل في جينات إنزيمات خاصة بتفاعلات حيوية

#### *Inborn Errors of Metabolism*

تقوم خلايا الجسم المختلفة بالعديد من الأنشطة الحيوية التي تتم عبر مسارات متنوعة من التفاعلات الكيميائية التي تتطلب وجود إنزيمات معينة. وبالطبع فإن الإنزيم كمادة بروتينية يتطلب تخليقه جين معين.

وكثيرا ما يؤدي الخلل في جين معين إلى عدم توفر إنزيم معين ضروري لتفاعل حيوي بالجسم، وبذا يقف هذا التفاعل ويؤدي ذلك إلى مشاكل صحية متعددة.

والجدول الآتي يوضح عددا من الأعراض التي يتسبب في حدوث كل واحد منها نقص إنزيم معين. وقد يقع جين هذا الانزيم على كروموسوم جسمى *autosome* أو كروموسوم جنسى *Sex chromosome*، وقد يكون هذا الجين سائدا أو متنحيا. كما يوضح الجدول أهم الأعراض التي تبدو على المريض في كل حالة.



**Characteristics of some inborn errors of metabolism (AR and AD = autosomal recessive or dominant. XR and XD = X-linked recessive or dominant)**

Type of defect	Genetics	Deficient enzyme	Main clinical features
<i>Amino acid metabolism</i>			
Oculocutaneous albinism	AR	tyrosinase	lack of skin and pigment, eye defects
Alkaptonuria	AR	homogentisic acid oxidase	arthritis
Homocystinuria	AR	Cystathione $\beta$ -synthetase	mental retardation, dislocation of lens, thrombosis, skeletal abnormalities
Maple syrup urine disease	AR	branched chain alpha-ketoacid decarboxylase	mental retardation
Phenylketonuria	AR	phenylalanine hydroxylase	mental retardation, fair skin, eczema, epilepsy
<i>Amino acid transport</i>			
Cystinuria	AR	renal transport defect of cystine	kidney stones
<i>Urea cycle disorders</i>			
Ornithine transcarbamylase deficiency	XD	ornithine carbamyl transferase	hyperammonaemia, death in early infancy
<i>Carbohydrate metabolism</i>			
Galactosaemia	AR	Galactose-1-phosphate uridyl transferase	cataracts, mental retardation, cirrhosis
<i>Glycogen storage diseases</i>			
McArdle's disease	AR	muscle phosphorylase	muscle cramps
Pompe's disease	AR	lysosomal $\alpha$ -1,4 glucosidase	heart failure, muscle weakness
<i>Steroid metabolism</i>			
Congenital adrenal hyperplasia	AR	21-hydroxylase, 11 $\beta$ -hydroxylase, 3 $\beta$ - $\alpha$ -dehydrogenase	virilisation, salt-loss
Testicular feminization	XR	androgen binding protein	female external genitalia, male internal genitalia, male chromosomes
<i>Lipoprotein metabolism</i>			
Familial hypercholesterolaemia	AD	low-density lipoprotein receptor	early coronary artery disease
<i>Lysosomal storage diseases</i>			
<i>Mucopolysaccharidoses</i>			
Hunter's syndrome	XR	sulphoiduronate sulphatase	mental retardation, skeletal abnormalities, hepatosplenomegaly
Hurler's syndrome	AR	iduronidase	as Hunter's syndrome, plus corneal clouding
<i>Sphingolipidoses</i>			
Tay-Sachs disease	AR	Hexosaminidase-A	mental retardation, blindness, deafness
Gaucher's disease	AR	$\beta$ -glucosidase	joint and limb pains, splenomegaly
<i>Purine / pyrimidine metabolism</i>			
Lesch-Nyhan disease	XR	hypoxanthine guanine phosphoribosyl transferase	mental retardation, uncontrolled movements, self-mutilation

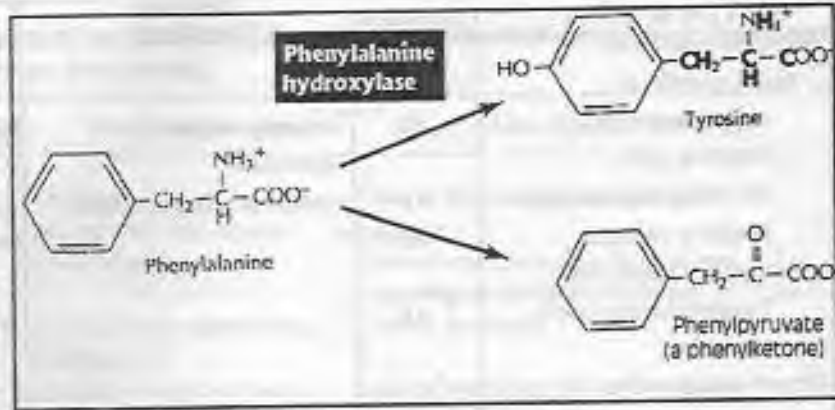
Type of defect	Genetics	Deficient enzyme	Main clinical features
<i>Porphyrin metabolism</i>			
<i>Hepatic porphyrias</i>			
Acute intermittent Porphyria (AIP)	AD	uroporphyrinogen $\delta$ synthetase	Abdominal pain, CNS effects
Hereditary coproporphyrin	AD	coproporphyrinogen oxidase	as for AIP, photosensitivity
Prophyria variegata	AD	?	Photosensitivity, as for AIP
<i>Erythropoietic porphyrias</i>			
Congenital erythropoietic porphyria	AR	?	haemolytic anaemia, photosensitivity
<i>Organic acid disorders</i>			
Methylmalonic acidemia	AR	methylmalonyl-CoA mutase	hypotonia, poor feeding, developmental delay
Propionic acidemia	AR	propionyl-CoA carboxylase	poor feeding, failure to thrive, vomiting, acidosis, hypoglycaemia
<i>Copper metabolism</i>			
Wilson's disease	AR	?	spasticity, rigidity, dysphagia, cirrhosis
Menkes' disease	XR	?	failure to thrive, neurological deterioration
<i>Thyroid hormone biosynthesis</i>			
Congenital hypothyroidism (dysmorphogenesis)	AR	dehalogenase, peroxidase	mental retardation
<i>Peroxisomal disorders</i>			
Zellweger's syndrome	AR	all peroxisomal enzymes	dysmorphic features, hypotonia, large liver, renal cysts
Adrenoleukodystrophy	XR	very long chain fatty acid-CoA synthetase	mental deterioration, fits, behavioural changes, adrenal failure
<i>Miscellaneous</i>			
$\alpha$ 1-antitrypsin deficiency	AR	$\alpha$ 1-antitrypsin	Pulmonary emphysema, liver cirrhosis
Hereditary angioneurotic oedema	AD	C1 inhibitor	recurrent swelling of skin, throat, gut
Vitamin D-resistant rickets	XD	renal defect of phosphate reabsorption	rickets

وستتناول فيما يلي نماذج من الأمراض الوراثية الناشئة عن خلل في جينات الإنزيمات:

#### ١- فينيل كيتون يوريا (*Phenylketonuria (PKU)*)

تنشأ هذه الحالة المرضية بسبب خلل في المادة الوراثية يؤدي إلى عدم تكوين إنزيم *phenylalanine hydroxylase*، والجين الذي يؤدي إلى هذه الحالة متنح ويؤدي إلى ظهور الحالة المرضية في حالة ازدواجه *Homozygous*. وهذا الإنزيم ضروري للعمليات الغذائية التحويلية الخاصة بالحمض الأميني *phenylalanine* حيث يقوم بتحويل الزائد منه إلى تيروسين. ويؤدي غياب الإنزيم إلى تراكم الحمض الأميني *phenylalanine* وتحويله إلى مواد أخرى منها مادة *phenylpyruvate (phenylketone)* وبالتالي يعلو مستوى

كل من *phenylalanine* & *phenylpyruvate* قى الدم (شكل ١١٢) ويفرزان بكميات كبيرة في البول. وتؤدي هذه الحالة إلى تخلف عقلي يصيب الطفل. وتعالج هذه الحالة بتوفير وجبات غذائية خاصة تحتوي على كمية محدودة من الحمض الأميني *phenylalanine* بما يوفر فقط حاجة الجسم الضرورية منه دون زيادة. ويقع الجين المسئول عن المرض على الكروموسوم رقم (١٢).



(شكل ١١٢)

المسار العلوي يحدد تحول مادة *Phenylalanine* إلى تيروزين في وجود الإنزيم *phenylalanine hydroxylase* وهو المسار الطبيعي. في حالة غياب الإنزيم يتم المسار السفلي والذي فيه تتحول هذه المادة إلى *phenylpyruvate*

ومن الجدير بالذكر أن معدل تركيز مادة

*phenylpyruvic acid* في الدم الطبيعي يبلغ

١ - ٢ مليجرام لكل ١٠٠ سم<sup>٣</sup> من الدم، وفي البول ٣٠ مليجرام لكل ١٠٠ سم<sup>٣</sup>. وتزيد هذه الأرقام إلى ١٥-٦٣ مليجرام لكل ١٠٠ سم<sup>٣</sup> من الدم، ٣٠٠-١٠٠٠ مليجرام لكل ١٠٠ سم<sup>٣</sup> من البول. ويمكن الكشف عن هذه المادة في البول بسهولة حيث إننا إذا أضفنا بضع قطرات من ٥% كلوريد الحديد إلى البول فإن اللون الناتج يكون أزرق قاتما مما يدل على وجود مادة *phenylpyruvic acid* بتركيز عال. ويسبب تراكم هذه المادة في الجسم كثيرا من الأعراض المرضية أهمها تلف أنسجة المخ وحدوث اضطرابات عقلية للشخص المصاب وشحوب لون الجلد والشعر والوفاة في الصغر، ونادرا ما يكون لهؤلاء الأفراد أطفال. على أنه من الممكن علاج هذه المسألة إذا رُبي الأطفال في سن مبكرة على وجبات غذائية تحتوي فقط على الكمية القليلة من الحمض الأميني *phenylalanine* التي تلزم لنشاط خلايا الجسم دون زيادة.

## ٢- المهقنة (نقص إنزيم Tyrosinase)

المهقنة هي الإصابة بما يعرفه العامة باسم (البرص) حيث ينقص الجلد والشعر وقزحية العين صبغ الميلانين الذي يعطى كلا منها اللون المميز، وتعرف هذه الحالة باسم «المهقنة الجلدية عينية» (*Oculocutaneous albinism (OCA)*)، ويرجع السبب في عدم تكوين صبغ الميلانين *melanin pigment* إلى غياب إنزيم *tyrosinase*.

## ٣- حالة الكبتون يوريا *Alkaptonuria*:

وترجع هذه الحالة إلى نقص إنزيم *homogentisic acid oxidase (HGO)* اللازم لإحدى مراحل التحولات الغذائية للحمض الأميني تيروزين، وعلى وجه التحديد تلك الخطوة اللازمة للتعامل مع مركب *Homogentisic acid* (شكل ملون ١١٣) الذي يعلو تركيزه في الدم ويتم إخراجة في البول (وهو ما لا يحدث في حالة توفر الإنزيم المشار إليه)، حيث يتحول إلى *Maleylacetoacetic acid*، ويؤدي ذلك في النهاية إلى زيادة صبغ الميلانين *melanin* في البول بعد ساعات من إخراجة (شكل ملون ١١٣). وكذلك تبدو بعض التراكيب في الجسم داكنة اللون وذلك مثل غضاريف الأذن والمفاصل والجلد والأظافر (شكل ملون ١١٣)، كذلك يبدو شمع الأذن *ear wax* داكنا، كما قد يصاب الفرد بالتهاب في المفاصل، وكثيرا ما ينتهي الأمر بالحاجة إلى عدد من العمليات الجراحية لاستبدال عدد من المفاصل كتلك الخاصة بالركبة والكتف والورك *hip joint*. وتجدر الإشارة إلى أن الجين المسئول عن هذه الحالة - وهو متنح - يقع في الموقع 3q.

ويرجع اكتشاف هذه الحالة للعالم البريطاني (سير أركيبود جارود *Sir Archibald Garrod*) في عام ١٩٠١. ويعتبر هذا الكشف علامة فارقة في علم الوراثة البشرية الذي كان اهتمامه حتى ذلك التاريخ مرتبطا بالجوانب التركيبية من الصفات الوراثية مثل



زيادة عدد الأصابع *polydactyly*. ومنذ ذلك الحين نشأ الاهتمام بما يعرف باسم (الوراثة البيوكيميائية *Biochemical genetics*) أو (الأخطاء الموروثة للتحويلات الغذائية *Inborn errors of metabolism*).

#### ٤- النقص الخلقي لهرمون ثيروكسين *Congenital Thyroxine deficiency*

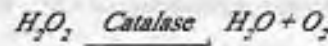
يؤدي النقص الخلقي لهرمون الغدة الدرقية المعروف باسم (ثيروكسين) إلى حالة مرضية تتسم بالتخلف العقلي وقصر القامة تعرف باسم *cretinism* ذلك ما لم يعالج الطفل بجرعات من هذا الهرمون بشكل مستديم.

ويرجع عدم تخليق الهرمون إلى عدم تكوين أحد الإنزيمات اللازمة لتكوينه مثل إنزيم *peroxidase, dehalogenase* ويرجع الخلل من الناحية الوراثية إلى جينات متنحية تقع على كروموسومات جسمية.

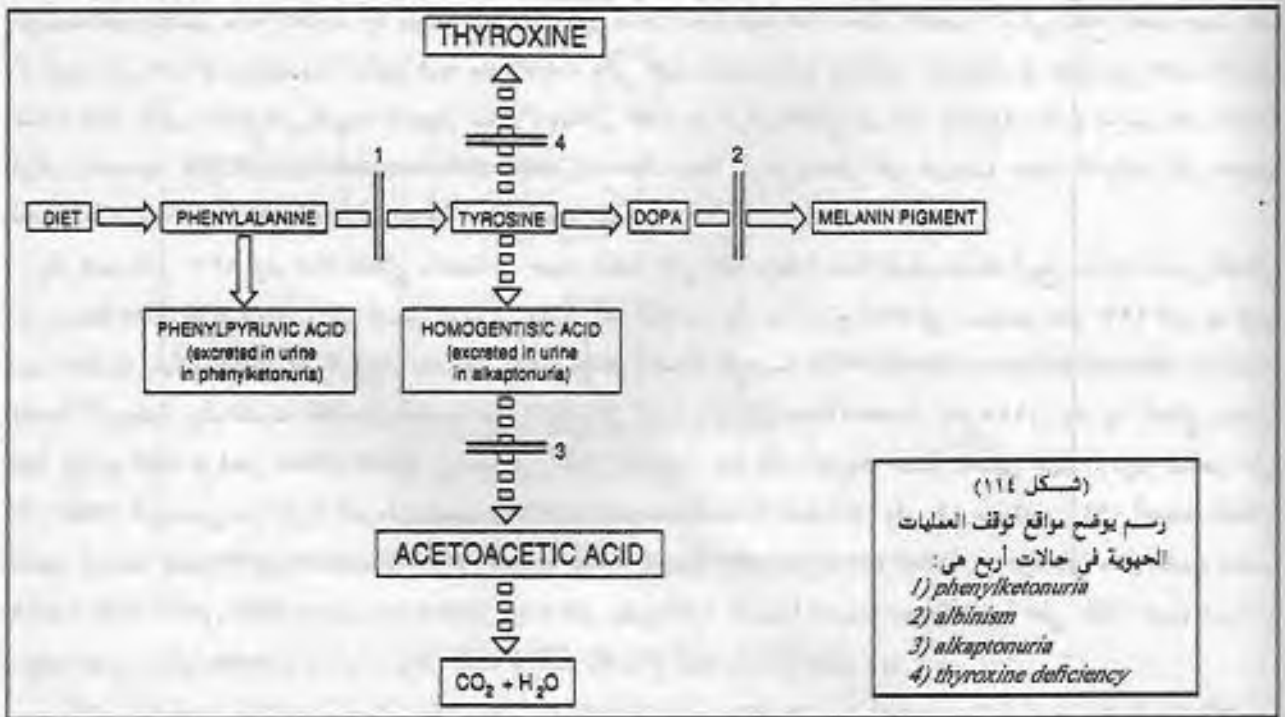
ويوضح شكل (١١٤) عددًا من المسارات البيوكيميائية التي تخص الحالات الأربع الأخيرة التي تحبط عندها بعض المسارات بسبب غياب إنزيم معين في كل موقع.

#### ٥- نقص إنزيم كاتاليز *Acatulasia*

اكتشف هذه الحالة - التي ترجع إلى نقص إنزيم كاتاليز *Catalase* - طبيب أنف وأذن وحنجرة *Otorhinolaryngologist* ياباني يدعى تاكاهارا *Takahara* وذلك في عام ١٩٤٦ عندما قام بعملية جراحية في فم طفلة عمرها ١١ سنة، فعند قيامه بتطهير الجرح باستخدام فوق أوكسيج الهيدروجين  $H_2O_2$  لم تتصاعد الفقاقيع التي اعتاد رؤيتها، كما أن لون الدم في موضع الجرح بدأ بلون بني مسود. فمن المفترض في الحالة العادية أن تتصاعد فقاقيع صغيرة *froth* من الأوكسيجين نتيجة تأثير إنزيم كاتاليز *Catalase* على  $H_2O_2$  وتكسيهه إلى ماء وأوكسجين وفقا للمعادلة الآتية:



وقد فسّر (تاكاهارا) حالة هذه الفتاة بغياب إنزيم كاتاليز وقيام المطهر  $H_2O_2$  بأكسدة هيموجلوبين الدم إلى مركب داكن اللون يعرف باسم ميتهيموجلوبين *Methaemoglobin* مما يترتب عليه غياب الفقاقيع ودكنة لون الدم في موضع الجرح. وقد عرف فيما



بعد أن حالة غياب إنزيم *Catalase* ترجع إلى جين متنح، وأن الخلطاء في الجين *heterozygous* ينتجون كمية محدودة من هذا الإنزيم، وأن وجود هذه الحالة ليس قاصراً على اليابان.

ويعرف الفرع من علم الوراثة الذي يتعامل مع التباين - المعتمد على أسباب وراثية - في التحولات البيوكيميائية للعقاقير باسم (علم الوراثة الدوائي) *Pharmacogenetics*.

#### ٦- مرض جالاكتوز إيميا *Galactosaemia*:

الطفل المصاب بهذه الحالة لا يستطيع الاستفادة من سكر اللاكتوز في الغذاء بسبب عدم استطاعة جسمه تكوين إنزيم يعرف باسم *galactose- 1- phosphate uridylyl transferase (GALT)*، وهو أحد الإنزيمات اللازمة للتحولات الغذائية لسكر اللاكتوز. ويعانى الطفل هنا من الإسهال وتضخم الكبد ومشاكل في الكلى وعمتة في عدسة العين *Cataract* وفي، ويرقان ويصبح الطفل عرضة بسهولة للعدوى بالميكروبات. وفي هذه الحالة يعتبر التشخيص المبكر للمرض وعدم تناول اللبن ومنتجاته ضروريا لحماية حياة الطفل وتجنب إصابته بالتخلف العقلي. وإذا لم يتم تدارك ذلك قبل مرور شهر من عمر الوليد فسيكون عرضة لهذه الأخطار المحدقة.

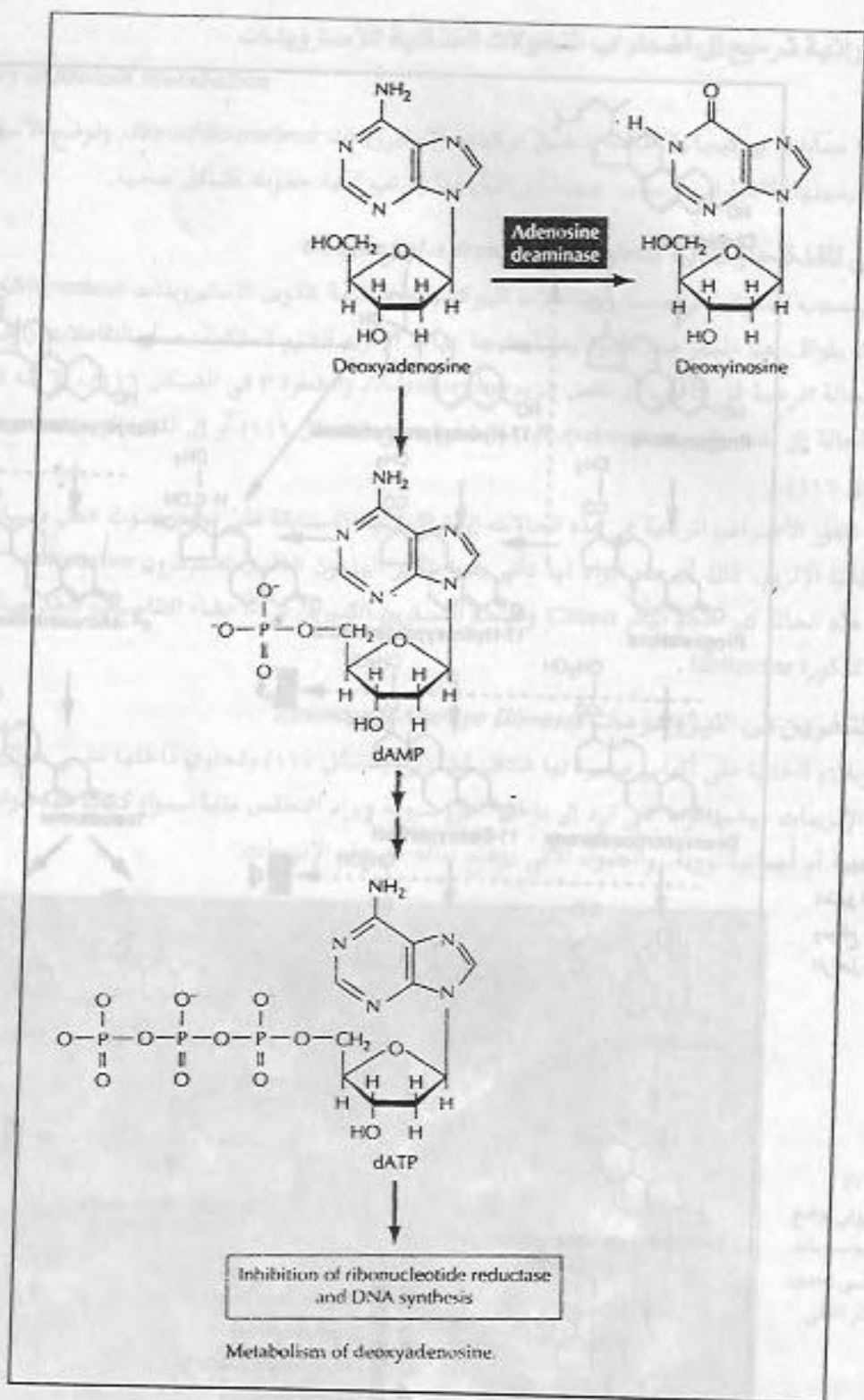
ويرجع هذا المرض إلى جين يقع على الذراع القصيرة للكروموسوم رقم (٩).

#### ٧- نقص إنزيم أدينوزين دي أمينيز *Adenosine Deaminase*:

يقوم إنزيم *adenosine deaminase (ADA)* بتحويل مادة *deoxyadenosine* في مسار طبيعي إلى مركب *deoxyinosine*. ولكن غياب هذا الإنزيم - بسبب خلل في الجين المسئول عن إنتاجه - يؤدي إلى تراكم مادة *deoxyadenosine* ثم تحولها إلى مادة *deoxyadenosine monophosphate (dAMP)* ثم إلى مادة *doxyadenosine triphosphate (dATP)* (شكل ١١٥)، وهذا المركب سام للخلايا التي تنقسم وتتكاثر حيث إنها تحيط بإنزيم *ribonucleotide reductase* الضروري لتخليق الأربع وحدات البنتائية الأولية للوحدات التي يبني منها جزيء *DNA* والمعروفة باسم *(doxyribonucleoside triphosphates)* وبذلك تعجز الخلايا عن تخليق حمض *DNA* اللازم للانقسام وإكثار الخلايا. والجدير بالذكر أن خلايا الجسم المختلفة تتغلب على ذلك بفضل احتوائها على إنزيمات تقوم بتكسير مادة *dAMP* أولا بأول وبذلك لا تتكون مادة *dATP* فيما عدا الخلايا اللمفية الأم في نخاع العظم حيث إنها لا تحتوي على هذه الإنزيمات وبذا تتكون فيها مادة *dATP* التي تعيق انقساماتها وإكثارها مما يؤدي إلى نقص في أعداد الخلايا اللمفية ويؤثر تأثيرا مثيرا على قدرات الجهاز المناعي. ويعانى الفرد من المرض الناتج عن ذلك والمعروف باسم (مرض نقص المناعة المركب الشديد) *Severe Combined Immunodeficiency (SCID)*. وهذا المرض يجعل الفرد فريسة سهلة للأمراض التي تسببها العدوى بالفيروسات والبكتيريا والفطريات والأوليات الحيوانية.

وقد شهد عام ١٩٩٠ أول حالة للعلاج بالجينات حيث طبقت على فتاة مريضة بهذا المرض عمرها أربع سنوات تدعى أشانتي دي سيلفا *Ashanti de Silva* والتي أشير إليها في مقدمة هذا الكتاب. وقد بدأ علاج الفتاة في سبتمبر عام ١٩٩٠ على يد فريق من العلماء بقيادة *R. M. Bleese* وذلك بعد أخذ موافقة معاهد الصحة القومية *National Institutes of Health (NIH)* بالولايات المتحدة الأمريكية. وقد نشرت التفاصيل العلمية لهذا النجاح في العدد ٢٧٠ من مجلة *Science* لعام ١٩٩٥. وقد بدأ العلاج بسحب كمية من دم الفتاة ثم فصل الخلايا اللمفية وزرعها في أطباق زجاجية. بعد ذلك أجريت عملية تحميل جين الإنزيم الناقص على ناقل *vector* فيروسى من الطراز المعروف باسم *retrovirus* وعرضت الخلايا اللمفية له. وفي ١٤ سبتمبر ١٩٩٠ أعيدت الخلايا اللمفية المحملة بجين الإنزيم الناقص إلى الأوعية الدموية للطفلة المريضة. وقد تكررت هذه العملية ١١ مرة على مدى عامين تحسن خلالها الأداء المناعي للطفلة وتحسنت صحتها بوجه عام. وفي الفترة نفسها أجريت محاولة ثانية على طفلة أخرى عمرها ٩ سنوات تدعى سنثيا *Cynthia* مصابة بالمرض نفسه وكللت بالنجاح أيضا (راجع شكل ٤).

ومن أشهر من أودى هذا المرض بحياتهم طفل يدعى *David* (راجع شكل ٢) سبق أن استعرضنا قصته في مقدمة هذا الكتاب.



(شكل ١١٥)

التحولات الأيوكيميائية لتركيب *Deoxyadenosine*





سادسا : أمراض وراثية ترجع إلى اضطراب التحولات الغذائية للاسترويدات

### Disorders of Steroid Metabolism

يوضح شكل ١١٦ مسارات بيوكيميائية خاصة بتخليق مركبات الاستيرويدات *Steroid biosynthesis*. وتوضح الأسهم المتقطعة عددا من المواقع التي يصيبها الاضطراب لأسباب جينية (وراثية) مما يترتب عليه حدوث مشاكل صحية.

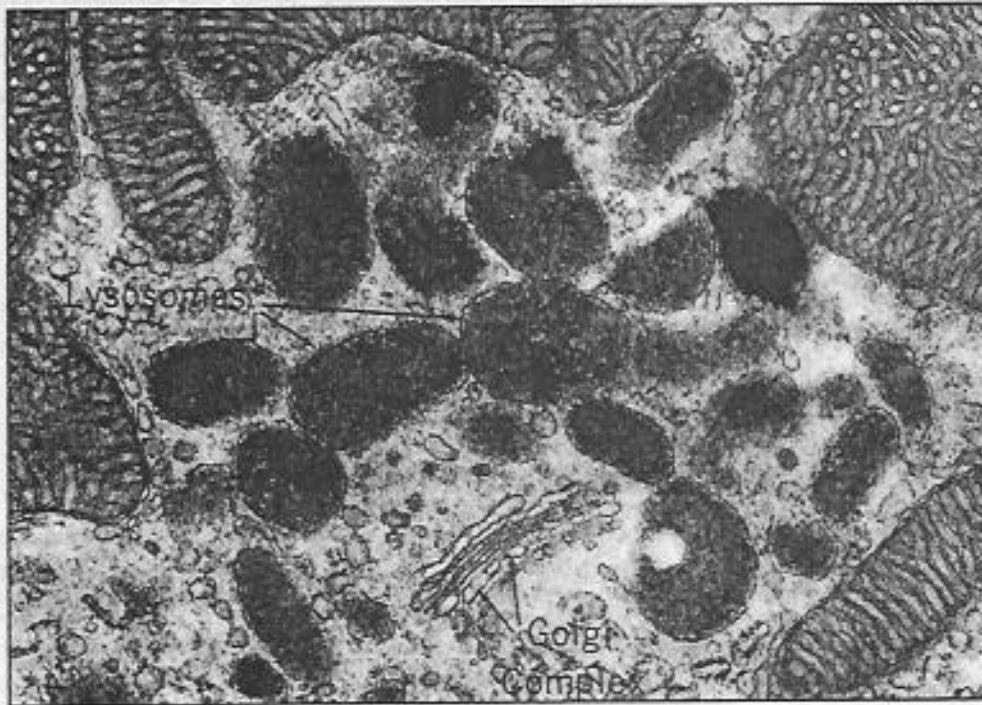
### الاضطراب الخلقى للغدة جاركلوية *Congenital Adrenal Hyperplasia*

تنتج هذه الحالة بسبب اضطراب في مسار التفاعلات البيوكيميائية اللازمة لتكوين الاستيرويدات *steroid biosynthesis* في الغدة جاركلوية حيث يتوقف هذا المسار عند خطوة معينة نتيجة غياب الإنزيم اللازم لاستكمال مسار التفاعلات (الشكل ١١٦). وترجع هذه الحالة المرضية في الأغلب إلى نقص إنزيم *21-hydroxylase* (الخطوة ٣ في الشكل ١١٦)، إلا إنه في قليل من الحالات قد ترجع الحالة إلى نقص إنزيم *11β-hydroxylase* (الخطوة ٤ في الشكل ١١٦) أو إلى نقص إنزيم *β-dehydrogenase* (الخطوة ٢ في الشكل ١١٦).

ويرجع سبب ظهور الأعراض المرضية في هذه الحالات إلى تراكم المواد السابقة على موقع حدوث عطل مسار التفاعلات الكيميائية بسبب غياب الإنزيم، ذلك أن هذه المواد لها تأثير يشبه تأثير الهرمون الذكري تستسترون *testosterone*. ومن أهم أعراض هذه الحالة كبر حجم البظر *Clitoris* وتضخم الشفرين الكبيرين في الأعضاء التناسلية الخارجية للأنثى وهو ما يوصف بأنه ميل للذكورة *Virilization*.

### سابعا: أمراض التخزين في الليزوسومات *Lysosomal Storage Diseases*

يحتوى سيتوبلازم الخلايا على أكياس صغيرة لها غلاف غشائي (شكل ١١٧) وتحتوى داخلها على حوالى (٥٠) إنزيما هاضما، وتقوم هذه الإنزيمات بهضم المواد التي ترد إلى داخل الليزوسومة ويراد التخلص منها سواء كانت هذه المواد بروتينية أم كربوهيدراتية أم دهنية أم أحماضا نووية. والجدول الآتى يوضح أمثلة من هذه الإنزيمات.



(شكل ١١٧)

صورة بالمجهر الإلكتروني توضح الميتوكوندريا والليزوسومات وجهاز جولجى فى إحدى خلايا قشرة الغدة جار الكلى

### Some Enzymes Present in Lysosomes

Enzyme	Substrate
Proteases and peptidases	
Cathepsin A, B, C, D and E	Various proteins and peptides
Collagenase	Collagen
Arylamidase	Amino acid arylamides
Peptidase	Peptides
Nucleases	
Acid ribonuclease	RNA
Acid deoxyribonuclease	DNA
Phosphatases	
Acid phosphatase	Phosphate monoesters
Phosphodiesterase	Oligonucleotides, phosphodiesters
Phosphatidic acid phosphatase	Phosphatidic acids
Enzymes acting on carbohydrate chains of glycoproteins and glycolipids	
Beta-galactosidase	Beta-galactosides
Acetylhexosaminidase	Acetylhexosaminides, heparin sulfate
Beta-glucosidase	Beta-glucosides
Alpha-glucosidase	Glycogen
Alpha-mannosidase	Alpha-mannosides
Sialidase	Sialic acid derivatives
Enzymes acting on glycosaminoglycans	
Lysozyme	Mucopolysaccharides, bacterial cell walls
Hyaluronidase	Hyaluronic acid, chondroitin sulfates
Beta-glucuronidase	Polysaccharides, mucopolysaccharides
Arylsulfatase, A, B	Arylsulfates, cerebroside sulfates, chondroitin sulfate
Enzymes acting on lipids	
Phospholipase	Lecithin, phosphatidyl ethanolamine
Esterase	Fatty acid esters
Sphingomyelinase	Spingomyelin

وأحيانا يعيب أحد هذه الإنزيمات نتيجة اضطراب في الجين المسؤول عن تخليق هذا الإنزيم، وبالتالي فإن مواد أو مركبات يكون قد تم ابتلاعها داخل الليزوسومات لن يتم هضمها وبالتالي تتراكم داخل الليزوسومات، وينشأ عن ذلك متاعب صحية متنوعة حسب الإنزيم الغائب. ويعرف الآن أكثر من ٣٠ مرضا وراثيا تنشأ عن ذلك وتعرف باسم (أمراض التخزين في الليزوسومات *Lysosomal Storage Diseases*). ويزيد تراكم المواد داخل الليزوسومات من أحجامها، كما يشكل عبئا على الخلية ويخل بوظائفها. والجدول الآتي يوضح بعض هذه الأمراض:



## STORAGE DISEASES CAUSED BY A LACK OF A LYSOSOMAL ENZYME

Disease	Major Polysaccharide or Sphingolipid Accumulated	Enzyme Defect
Type II glycogenosis (Pompe's disease)	Glycogen	$\alpha$ -Glucosidase
Gaucher's disease	Ceramide glucoside (glucocerebroside)	$\beta$ -Glucosidase
Niemann-Pick disease	Sphingomyelin	Sphingomyelinase
Krabbe's disease	Ceramide galactoside (galactocerebroside)	$\beta$ -Galactosidase
Metachromatic leukodystrophy	Ceramide galactose-3-sulphate (sulphatide)	Sulphatidase
Ceramide lactoside	Ceramide lactoside	$\beta$ -Galactosidase
Fabry's disease	Ceramide trihexoside	$\alpha$ -Galactosidase
Tay-Sachs disease	Ganglioside GM <sub>2</sub>	Hexosaminidase A
Tay-Sachs disease variant	Globoside (plus ganglioside GM <sub>2</sub> )	All hexosaminidases
Generalized gangliosidosis	Ganglioside GM <sub>1</sub>	$\beta$ -Galactosidase

### مرض جوتشر *Gaucher's disease*:

يتشأ مرض جوتشر عن غياب إنزيم *glucocerebrosidase* الذي يقوم بهضم المركب عديد التسكر المعروف باسم *glucocerebroside* داخل الليزوسومات وفقاً للمعادلة (شكل ١١٨). وكما ذكرنا من قبل فإن نقص الإنزيم يدل على خلل في الجين المسئول عن تكوينه. وقد أمكن في عام ١٩٨٥ تحديد الجين المسئول عن مرض جوتشر. وقد عزى المرض إلى طفرات عديدة في هذا الجين

تؤدى كل منها إلى ظهور أعراض مرضية

معينة. ويشيع هذا المرض لدى مجموعة

اليهود الآشكناز *Ashkenazi-Jewish*.

وهناك طرازان على الأقل من هذا

المرض.

الطراز الأول *Type I*: وهو يصيب

اليافعين حيث يعانون من آلام في المفاصل

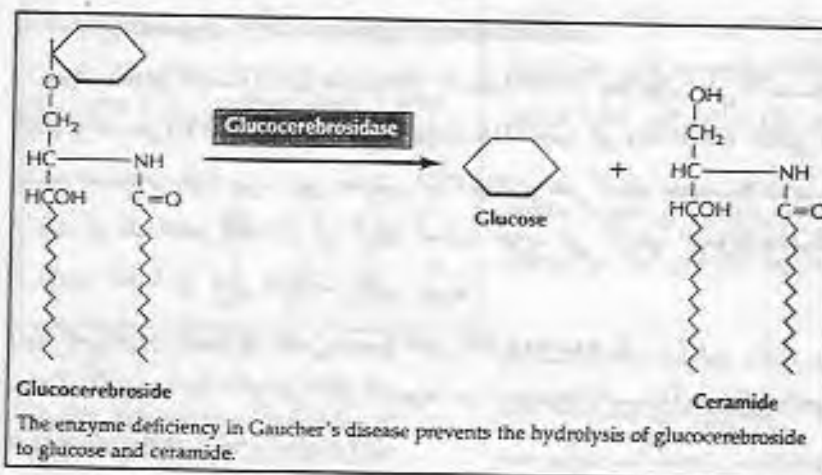
والجذع، ويبدو كل من الطحال والكبد

متضخماً، كما يعاني المريض من مشاكل في

عظام الفقرات ومفصل السورك وأعلى عظم

الفخذ فضلاً عن الأنيميا. وقد وجد أن الخلل

يصيب الخلايا الأكلة بالكبد والطحال.



(شكل ١١٨) المصابون بمرض *Gaucher* يتقضم إنزيم *glucocerebrosidase*

اللازم لتكسيرة *hydrolysis* مركب *glucocerebroside*

الطراز الثاني *Type II*: وهو يصيب الأطفال في أعمار ٣ - ٦ أشهر حيث يعانون من تضخم الكبد والطحال فضلا عن مشاكل تعثرى الجهاز العصبي وعمليات التكوين والنمو، وتتعدد إصابة الرثا بالعدوى. وعادة يتوفى الطفل وهو في عامه الثاني. ويتم التأكد من التشخيص إذا ما وجد نقص في نشاط إنزيم *B-glucosidase* في خلايا الدم البيضاء. ويجرى التعامل مع المريض عن طريق عقاقير تخفيف الآلام وإجراء جراحات استئصال جزء كبير من الطحال المتضخم. وقد أجريت محاولات ناجحة لإعطاء المريض الإنزيم الناقص *enzyme replacement therapy* بعد تحميل *mannose-6-phosphate* عليه مما يساعد على توجيهه إلى داخل الليزوسومات بشكل يستهدف الخلايا الأكلة (في حالة الطراز الأول). إلا أن تكلفة علاج مريض واحد قدرت بحوالى ٣٨٠,٠٠٠ دولار أمريكي في السنة. وتجرى حاليا محاولات لتطبيق استراتيجيات أخرى للعلاج تكون أقل تكلفة.

#### ثامنا: أمراض وراثية مرتبطة بكروموسومات الشق (الجنس)

هناك عدد من الأمراض الوراثية التي تقع جيناتها على كروموسوم الشق (X)، وكما هو معروف فإن خلايا الإناث تحتوي على كروموسومين X، أما في خلايا الذكور فنجد أن كروموسومى الشق هما XY. ويمكن تصنيف الأمراض الوراثية المرتبطة بالكروموسوم (X) كما يلي:

#### (أ) أمراض وراثية لها جين سائد على الكروموسوم X :

يمكن التعرف إلى هذه المجموعة من الأمراض الوراثية إذا حققت قواعد توريثها الموصفات الآتية (شكل ١١٩).

١ - أن يورث الذكور المصابون المرض إلى جميع نسلهم من الإناث دون أن يصاب أى من أولادهم الذكور بالمرض.

٢ - الإناث المتزوجات من ذكور غير مصابين بالمرض يورثن المرض إلى نصف عدد نسلهن من الذكور والإناث.

وهذه المجموعة من الأمراض غير شائعة، ومن أمثلتها نذكر ما يلي:

#### ١ - فرط نمو الشعر العام الخلقى (*Congenital Generalized Hypertrichosis (CGH)*)

فى هذه الحالة ينمو الشعر بغزارة على الوجه والنصف العلوى من الجسم (شكل ١٢٠). ويكفى ظهور الجين على أحد كروموسومى (X) لتظهر الحالة غير السوية. وتبدو الحالة أقل شدة فى الإناث بسبب الهرمونات الأنثوية ولوجود كروموسوم (X) آخر طبيعى. وفى خريطة العائلة (شكل ١٢٠) يلاحظ أن الرجل المصاب فى الجيل الثانى لم يورث الصفة لأى من أولاده الذكور لأن كلا منهم لم يأخذ الكروموسوم (X) من هذا الأب.

#### ٢ - التبقع القصورى (*Incontinentia Pigmenti (IP)*)

يعرف الجين المسئول عن هذه الحالة باسم *NEMO* وهو يؤثر على الأنسجة الناتجة عن طبقة الاكتودرم فى الجنين مثل الجلد والشعر والأظافر والأعين والمخ. ويؤدى هذا الجين إلى وفاة الأجنة الذكور قبل الولادة. وفى الإناث يؤدى الجين إلى تبقع جلد السيقان بلون بنى، وفى حديثى الولادة تظهر على الجلد حويصلات صديدية صغيرة صفراء اللون. وقد تؤدى الحالة فى الإناث إلى فقد الشعر ومشاكل فى الرؤية بسبب عيوب فى الأوعية الدموية بالشبكية. بالإضافة إلى عيوب وتساقط للأسنان، كما قد تؤدى الحالة إلى شلل وتخلف عقلى.

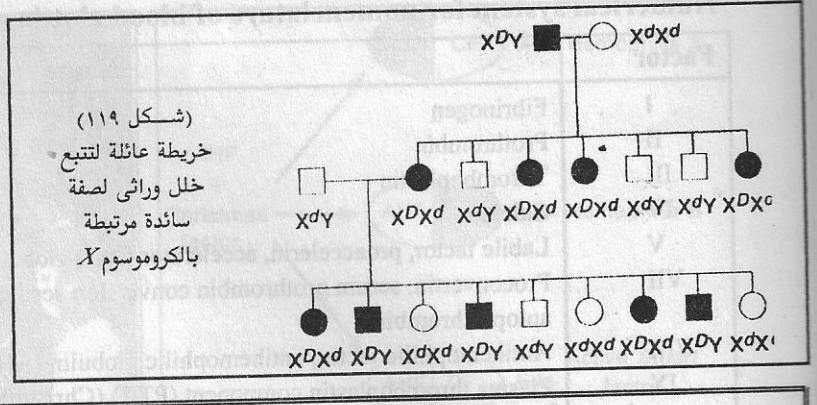
#### (ب) أمراض وراثية لها جين متنح على الكروموسوم X:

هذه المجموعة من الأمراض أكثر شيوعا من المجموعة السابقة، ويمكن التعرف إلى هذه الأمراض الوراثية إذا حققت قواعد توريثها الموصفات الآتية (شكل ١٢١):

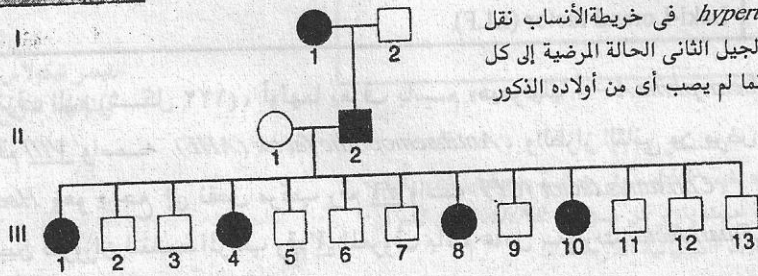
١ - تظهر الحالة المرضية فى الذكور أكثر من الإناث. ذلك أن ظهور الحالة المرضية فى الإناث يقتضى أن يكون كل من الأب

والأم يحمل جين المرضي (X<sup>a</sup>X<sup>a</sup> مثلا)، بينما ظهور الحالة المرضية فى الذكور يكفيه أن تحمل الأم جين المرض.





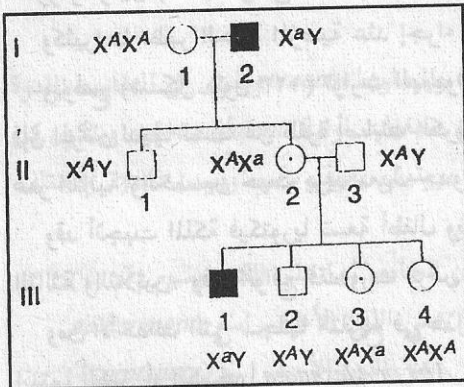
(شكل ١٢٠) صورة لطفل عمره ست سنوات مصاب بالمرض الوراثي *Congenital generalized hypertrichosis (CGH)* في خريطة الأنساب نقل الذكر المصاب في الجيل الثاني الحالة المرضية إلى كل نريته من الإناث بينما لم يصب أى من أولاده الذكور



٢ - ألا يظهر المرض في نسل الذكور الذين يظهر عليهم المرض ولكن النسل من الإناث يكون حاملا للجين، على أساس أنهم يرثن جين المرض من الأب. وفي الجيل الثاني نجد أن نصف الأولاد الذكور لهؤلاء الإناث الحاملين للجين سيظهر عليهم المرض. ومن الأمراض الوراثية التي جينها متنح ويقع على الكروموسوم (X) نذكر ما يلي:

### ١- مرض نزف الدم (هيموفيليا) *Hemophilia*

عند حدوث نزيف يتجلط الدم عادة، ويسودى هذا التجلط - إذا كان الجرح محدودا - إلى انسداد الجرح وإيقاف النزف مما يحمى حياة الفرد. وتتكون الجلطة *clot* من بروتين يعرف باسم «فيبرين *Fibrin*» يترسب على هيئة شبكة غير دائبة من مادة ليفية، وتوجد هذه المادة في بلازما الدم على صورة بروتين دائب يعرف باسم فيبرينوجين *Fibrinogen*. وحسب نظرية «هاول *Howell*» فإن تحول الفيبرينوجين إلى فيبرين يتطلب توفر مادة «الثرومبين *Thrombin*» التي توجد في بلازما الدم على هيئة بروثرومبين *Prothrombin*.



(شكل ١٢١) خريطة أنساب لتتبع توريث صفة متنحية مرتبطة بالكروموسوم (X). لاحظ أن جين الحالة المرضية الظاهرة على الذكر في الجيل الأول نقل إلى الابنة في الجيل الثاني دون أن يعبر عن نفسه ثم عبر الجين عن نفسه في الذكر في الجيل الثالث، لاحظ أيضا أنه لا يمكن التمييز ظاهريا بين الفردين III-3 & III-4

وواقع الأمر أن عملية تجلط الدم تحدث من خلال خطوات معقدة تستلزم وجود عدد كبير من المركبات الكيميائية. ومنعا للخلط واللبس بين أسماء هذه المركبات فقد قامت اللجنة العالمية لتوحيد تسميته عوامل تجلط الدم بترقيم هذه المركبات (وعدها ١٢) بأرقام رومانية من ١ - ١٣، حيث وجد أن المركب رقم (٦) لا وجود له في واقع الأمر. (انظر الجدول).



### Numerical system for nomenclature of blood clotting factors

Factor	Name
I	Fibrinogen
II	Prothrombin
III	Thromboplastin
IV	Calcium
V	Labile factor, proaccelerin, accelerator (Ac-) globulin
VII	Proconvertin, serum prothrombin conversion accelerator (SPCA), cothromboplastin, autoprothrombin I
VIII	Antihemophilic factor, antihemophilic globulin (AHG)
IX	Plasma thromboplastin component (PTC) (Christmas factor)
X	Stuart-Prower factor
XI	Plasma thromboplastin antecedent (PTA)
XII	Hageman factor
XIII	Laki-Lorand factor (LLF)

ويعرف طرازان من مرض نزف الدم (شكل ١٢٢)، أولهما يعرف باسم «هيموفيليا أ - *Haemophilia A*»، وهو الأكثر شيوعاً ويرجع إلى نقص مركب رقم *VIII* واسمه *Antihemophilic factor (AHF)*. والطراز الثاني من مرض نزف الدم يعرف باسم هيموفيليا ب - *Haemophilia B* وهو يرجع إلى نقص مركب رقم *IX* واسمه *Christmas factor (CF)*. وواقع الأمر أن هذين المركبين ضروريان لتنشيط المركب رقم *X* المعروف باسم عامل ستوارت *Stuart factor* الذي يعمل على تحويل البروثرومبين إلى ثرومبين، ويعمل الأخير على تحويل الفيبرينوجن إلى فيبرين.

وعادة يشار إلى هيموفيليا ب، بأنه مرض الكريسماس *Christmas disease* كما يشار إلى هيموفيليا أ بأنه الهيموفيليا الكلاسيكية *Classical disease* أو المرض الملكي *Royal disease*. ذلك أنه كان قد أصاب بالوراثة كثيراً من رجال العائلات المالكة في أوروبا حيث كانت الملكة فيكتوريا تحمل جين هذا المرض على أحد الكروموسومين (X). ويكفي وجود هذا الجين على الكروموسوم (X) في الرجال ليظهر عليهم المرض، أما الإناث فلا يظهر عليهم المرض إلا إذا كان جين المرض موجوداً على كل من الكروموسومين (XX)، وعلى ذلك فإن نصف أعداد (أبناء) الأم الحاملة للمرض يكونون مصابين بهذا المرض.

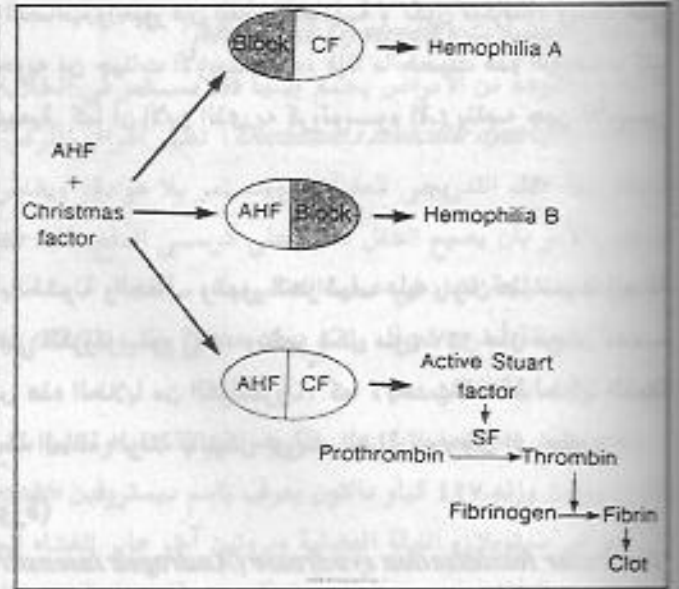
وكثيراً ما تظهر الحالة المرضية عند إجراء عمليات الختان *Circumcision* وعند حيض *menstruation* الإناث. ويوضح (شكل ملون ١٢٣) توارث الهيموفيليا في نسل الملكة فيكتوريا ملكة إنجلترا والتي كانت حاملة لجين المرض. وغالباً فإن المرض لديها نشأ عن طفرة أصابت الكروموسوم (X) الذي جاء إليها من والدها «إدوارد» دوق «كنت» الذي أنجبها وهو في عمر الثانية والخمسين حيث يزيد معدل حدوث الطفرات في الخلايا التناسلية مع تقدم السن.

وقد أنجبت الملكة فيكتوريا تسعة أطفال وظهرت الحالة المرضية عند طفليها الثامن «ليوبولد» *Leopold* الذي توفي وهو في عمر الثالثة والثلاثين. وفي الواقع فقد وُثِرَ مرض الهيموفيليا لثمانية من الـ ٢٥ ذكراً في أربعة أجيال من ذرية الملكة فيكتوريا.

ومن الأحداث التي سجلها التاريخ في هذا الصدد أن الإنجاب الثالث للملكة فيكتوريا كان للأميرة «أليس» *Alice*، التي تزوجت ابنتها ألكس أو الكسندرا *Alix or Alexandra* من القيصر روسيا نيكولاس الثاني *Nicholas II* (شكل ١٢٤). وقد أنجب القيصر *Czar* والقيصرة *Czarina* أربع بنات هن: أولجا *Olga*، ماريا *Maria*، تاتيانا *Tatyane*، أناستاسيا *Anastasia* قبل أن ينجبا ابنتهما الذكر ألكسيس *Alexis* الذي طال انتظاره والذي كان من المقرر له أن يرث عرش روسيا. وتسوء الحظ أن ألكسيس ورث مرض الهيموفيليا مما جعل أبواه يتلمسان كل الطرق لشفاء ابنتهما من هذا المرض. وقد وقعا إزاء ذلك في حبال المخاض عظيم البأس والدهاء راسبوتين *Rasputin* الذي أوهم القيصر والقيصرة أنه يستطيع علاج «ألكسيس». وظل الأيوان أسيرى راسبوتين، وانهارت أحوال الدولة إلى أن قامت الثورة البلشفية. وقد قام الثوار بإعدام جميع الأفراد السبعة للأسرة في ١٧ يوليو ١٩١٨، ولكن ظل مكان الجثث غير



(شكل ١٢٤)  
القيصر نيكولاس الثاني - القيصرة ألكسندرا  
وبناتهما الأربع وابنتهما ألكسيس المصاب  
بالهيموفيليا



(شكل ١٢٢)

في حالة هيموفيليا «A» يغيب AHF، وفي حالة هيموفيليا «B» يغيب CF، وفي الحالة السوية حيث يتوفر كل من AHF و CF يمكن للدم أن يتجلط حيث تتحلل التفاعلات الكيميائية اللازمة لذلك.

معلوم. وفي عام ١٩٩١ تم العثور على مقبرة جماعية قرب مدينة يكاتيرينبرج *Yekaterinburg* الروسية حيث وجد رفات رجح أنه يخص عائلة قيصر روسيا الأخير نيكولاس الثاني. وفي عام ١٩٩٤ قامت مجموعة من خبراء الحمض النووي DNA من بريطانيا باستخلاص عينات من الحمض النووي من بقايا العظام وأجروا عليها فحوصاتهم المعملية مقارنة بعينات أخذت من خلايا دم الأمير فيليب *Prince Philip* قريب القيصرة ألكسندرا. وتم التأكد من حقيقة الرفات. وفي ١٧ يوليو ١٩٩٨ أقيمت مقبرة خاصة لهذه الأسرة بعد ثمانين عاما من حادثة الإعدام.

## ٢ - عمى الألوان *Colour blindness*:

يوجد بشبكية العين *eye retina* طرازان من الخلايا المتخصصة هما الأعمدة *rods* والمخاريط *cones*، ويعزى إلى المخاريط القدرة على تمييز الألوان. وتتميز المخاريط إلى ثلاثة طرز على أساس ما يحويه كل طراز من صبغيات لونية *photopigments*. ويتكون كل صبغ لوني من جزء يعرف باسم رتينال *retinal* - وهو مشتق من فيتامين A - وجزء بروتيني يعرف باسم أوبسين *opsin*. وتختلف طرز الصبغيات اللونية الثلاثة حسب طراز الأوبسين الذي تحتويه وذلك وفقا لما يلي:

- أوبسينات الموجة القصيرة للضوء (الزرقاء - ٤٣٠ - ٤٩٠ نانومتري) ويقع الجين الخاص بها على الكروموسوم رقم (٧).
  - أوبسينات الموجة المتوسطة للضوء (الخضراء - ٤٩٠ - ٥٤٥ نانومتري) ويطلق على عمى اللون الأخضر اسم *deuteranopia*.
  - أوبسينات الموجة الطويلة للضوء (الحمراء - ٦٢٠ - ٧٨٠ نانومتري) ويطلق على عمى اللون الأحمر اسم *protanopia*.
- وتقع جينات أوبسينات الموجة الخضراء وأوبسينات الموجة الحمراء على الكروموسوم (X). ويلاحظ أن عمى اللون الأزرق نادر الحدوث. والمصابون بعمى اللونين الأحمر والأخضر لا يستطيعون تمييز الرقم (١٦) الذي تكونه الدوائر الخضراء في مركز الشكل الملون (١٢٥). ويوضح الشكل الملون رقم (١٢٦) آلية حدوث عمى الألوان نتيجة تصالب وعبور غير متوازن *Unbalanced Chiasmata and Crossing Over* بين الكروموسومين (XX). في خلايا المبيض المنتجة للبيضاضات أثناء الانقسام الاختزالي. وتمثل الشرائط الحمراء في هذا الشكل موقع جين أوبسينات اللون الأحمر، كما تمثل الشرائط الخضراء في هذا الشكل موقع جين أوبسينات اللون

الأخضر. ولعدم توازي *misalignment* الكروموسومين عند التصالب والعبور فإن القطع المتبادلة لا تكون متكافئة، وبذلك تنتج بويضات تحتوي على كروموسومات (X) غير متوازنة فيما تحويه من جينات الأوبسينات، فإذا ما خصبت هذه البويضات نتج نسل له جينات أوبسينات إما أقل وإما أكثر من الحالة الطبيعية. كما أن الابن الذي به كروموسوم (X) ينقصه جين للأوبسين سيكون مصابا بعمى الألوان.

#### ٢- جفاف وحرشفة الجلد *Ichthyosis* :

يميل لون جلد الشخص المصاب إلى اللون البنى، كما يتميز بالخشونة والجفاف وظهور الحراشيف عليه، ومن هنا سميت الحالة *ichthyosis* تشبهاً بجلد الأسماك. وجين المرض متنح ويقع على الكروموسوم (X)، ويظهر شكل ملون ١٢٧ ساق مريض مصاب بهذه الحالة حيث ينقص خلايا الجلد إنزيم ضروري لتخليص هذه الخلايا من الكولسترول، كما لا يحدث تساقط لخلايا الطبقة العليا من البشرة كما يحدث في الحالة السوية. وتوضح خريطة العائلة المرفقة بالشكل توريث الصفة من رجل إلى حفيده.

#### ٤- مرض تأنيث الذكور (عدم الحساسية لهرمون الذكورة)

##### *Testicular feminization syndrome (Androgen insensitivity syndrome)*

هذه حالة إناث في شكلهن الخارجى، وذكور من حيث التركيب الخلوى، ففي هؤلاء تبدو الملامح الجسدية أنثوية من حيث وجود الفرج ونمو الثديين واتساع الحوض، ويمكن لهؤلاء أيضا الزواج كإناث، ولكنهن لا ينجبن بسبب انسداد المهبل وغياب الرحم. ومن الثبر للدهشة أن الكروموسومات الجنسية لدى هؤلاء تتبع الطراز الذكري (XY)، وأن لهؤلاء الإناث خصى توجد إما داخل تجويف البطن وإما داخل نسيج شفرى الفرج *the labia of the vulva*. وترجع هذه الحالة إلى خلل في الجين المسئول عن تكوين البروتين الداخل في بناء مستقبلات هرمونات الذكورة *androgen receptor protein* (الخطوة رقم ٥ في شكل ١١٦)، مما يفقد تأثير هذه الهرمونات على مسار تكوين الجهاز التناسلى الذكري. فالأنوثة في البشر تظهر ما لم تعمل محددات الذكورة على الوجه السليم، بمعنى أن ظهور الذكورة يحتاج إلى توفر نشاط محددات الذكورة. وتجدر الإشارة إلى أن الجين المسئول عن تكوين البروتين الداخل في بناء مستقبلات هرمونات الذكورة متنح ويقع على الكروموسوم (X)، ويقدر انتشار هذه الحالة غير السوية بمعدل حالة لكل ٦٥,٠٠٠ ذكر.

وغالبا ما تصاب الخصى هنا بالسرطان، ولذا يلزم استئصالها جراحيا، كما يجب إعطاء هؤلاء جرعات من هرمون الاستروجين للمساعدة على إظهار الصفات الأنثوية ولتجنب إصابتهم بهشاشة العظام *Osteoporosis*.

#### ٥- نقص إنزيم جلوكوز-٦-فوسفات ديهيدروجينيز

##### *Glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) deficiency*

يرجع نقص هذا الإنزيم إلى جين متنح يقع قرب طرف الذراع الطويلة للكروموسوم (X) وهو ما يشار إليه بالموقع *Xq28*. ويؤدى نقص هذا الإنزيم إلى حساسية ضد تناول بعض العقاقير مثل عقار *primaquine* الذى يستخدم لعلاج مرض الملاريا، فيؤدى تناول العقار إلى نقص خلايا الدم الحمراء ونقص الهيموجلوبين ويرقان *jaundice* ودكنة لون البول. كما يوجد لدى هؤلاء الذين ينقصهم الإنزيم حساسية ضد تناول الإسبرين وعقاقير *Sulphonamides* وكذا حساسية ضد تناول الفول *fav beans*، وهو ما يعرف باسم *favism*، وكذا حساسية من التعرض لكرات النفتالين *moth balls*. وتشيع هذه الحالة لدى الزنوج *Negroes* بدرجة أكبر من شيوعها فى القوقازيين *Caucasians*.

ويعطى هذا مثلا آخر فى مجال علم الوراثة الدوائى *Pharmacogenetics*. كما يعطى مثلا لتفاعل البيئة مع العوامل الوراثية، وهو ما يعرف باسم *Ecogenetics*.



## ٦ - وهن العضلات *Muscular Dystrophy* :

هذه مجموعة من الأمراض يجمع بينها فقد مستمر في الخلايا العضلية. وفي الحالة المعروفة باسم (وهن عضلي دوتشين) *Duchenne's muscular dystrophy (DMD)*، تظهر أعراض المرض على الطفل المصاب عندما يصل عمره ما بين ٣ - ٥ سنوات حيث يبدأ الفقد التدريجي للعضلات ويستمر بلا هوادة، ويضطر المصاب عند الجلوس والقيام إلى التلوي أثناء أداء الحركة، وينتهي الأمر بأن يصبح الطفل قعياً على كرسي الدقع باليد *armchair* وهو في عمر الثانية عشرة، ويتوفى وهو في أوائل العشرينات نتيجة فشل في عملية التنفس.

وهناك حالة أخرى تعرف باسم (وهن عضلي بيكن) *Becker's muscular dystrophy (BMD)*، وهي أقل قسوة على المريض من الحالة سابقة الذكر.

ويقع جين وهن العضلات على الكروموسوم (X)، وهو جين متنح، ولذا فالحالة أكثر شيوعاً في الذكور. والجين مسئول عن إنتاج بروتين وزنه ٤٢٧ كيلو دالتون يعرف باسم ديستروفين *Dystrophin* (شكل ملون ١٢٨). ويصل هذا البروتين ما بين خيوط الأكتين في سيتوبلازم الليفة العضلية وبروتين آخر عابر للغشاء الخلوي *transmembrane protein* يتصل بدوره بمكونات المواد الواقعة بين الخلايا *Extracellular matrix*، وبهذا يعمل الديستروفين على ربط الهيكل الخلوي (الأكتين) بالمواد الواقعة خارج الليفة العضلية، وهو دور ضروري لقيام الليفة العضلية بانتقاضاتها بصورة سوية. وفي حالة *DMD* تؤدي الطفرة إلى غياب الديستروفين، وفي حالة *BMD* تؤدي الطفرة إلى اضطراب في تكوين هذا البروتين.

وباستخدام تقنية *Polymerase Chain Reaction (PCR)* يمكن تحديد وجود الجين الممرض (الطافر) في الأمهات من عدمه، كما يمكن تحديد ما إذا كان الجين وراثياً إلى الجنين، كما يمكن استغلال التقنية نفسها مع الأجنة المخصبة في الزجاج قبل نقل الجنين إلى الرحم. ولكن هذا الأسلوب للأسف لا يحل المشكلة تماماً ذلك أن ثلث الحالات تنشأ عن طريق طفرة في الأفراد أنفسهم وليس عن طريق التوريث مما جعل البحث عن علاج للمرض أمراً مطلوباً.

تاسعاً: أمراض وراثية تنشأ عن خلل في أعداد تكرارات تتابعات نيوكليوتيدات معينة في الحمض النووي *DNA* : توجد في مواقع معينة بالكروموسومات تتابعات تكرارية من القواعد النيتروجينية في الحمض النووي *DNA*. وفي الحالة السوية يكون عدد تكرار هذه التتابعات في حدود معينة. وأحياناً يخلط عدد تكرار هذه التتابعات ويؤدي ذلك إلى حالات مرضية.

ويوضح الجدول الآتي نماذج من هذه الأمراض ونمط التتابع في كل منها وعدد تكراراته في الحالة السوية والحالة المرضية وكذلك أهم الأعراض المرضية في كل حالة:

## Triplet Repeat Disorders

Disease	mRNA Repeat	Normal Number of Copies	Disease Number of Copies	Symptoms
Fragile X syndrome	CGG or CCG	6-50	200-2,000	Mental retardation, large testicles, long face
Friedreich ataxia	GAA	6-29	200-900	Loss of coordination and certain reflexes, spine curvature, knee and ankle jerks
Haw River syndrome	CAG	7-25	49-75	Loss of coordination, uncontrollable movements, dementia
Huntington disease	CAG	10-34	40-121	Personality changes, uncontrollable movements
Jacobsen syndrome	CGG	11	100-1,000	Poor growth, abnormal face, slow movement
Myotonic dystrophy type I	CTG	5-37	80-1,000	Progressive muscle weakness; heart, brain, and hormone abnormalities
Myotonic dystrophy type II	CCTG	<10	>100	Progressive muscle weakness; heart, brain, and hormone abnormalities
Spinal and bulbar muscular atrophy	CAG	14-32	40-55	Muscle weakness and wasting in adulthood
Spinocerebellar ataxia (5 types)	CAG	4-44	40-130	Loss of coordination

وفيما يلي نماذج تفصيلية لبعض الأمراض الوراثية المرتبطة بخلل في أعداد تكرارات تتابعات النيوكليوتيدات:

### ١- عرض كروموسوم X الهش *Fragile X Syndrome*:

يصيب هذا المرض الرجال والنساء من كافة الأعراق على حد سواء، ومن أعراضه: التخلف العقلي الذي تتباين حدته ما بين الدرجة المتوسطة إلى التخلف العقلي الشديد. وبالإضافة إلى ذلك تبدو رأس المرض كبيرة الحجم ويميل وجهه إلى الاستطالة

(شكل ١٢٩). وتبدو أذناه كبيرتي الحجم، وفي الرجال تكون الخصى كبيرة الحجم *Macroorchidism*.

وفي تحضيرات الكروموسومات *Karyotype* تبدو خنصرة واضحة قرب طرف الذراع الطويلة للكروموسوم X (شكل ١٣٠)، وقد ينكسر الكروموسوم أحيانا عند موقع الخنصرة.

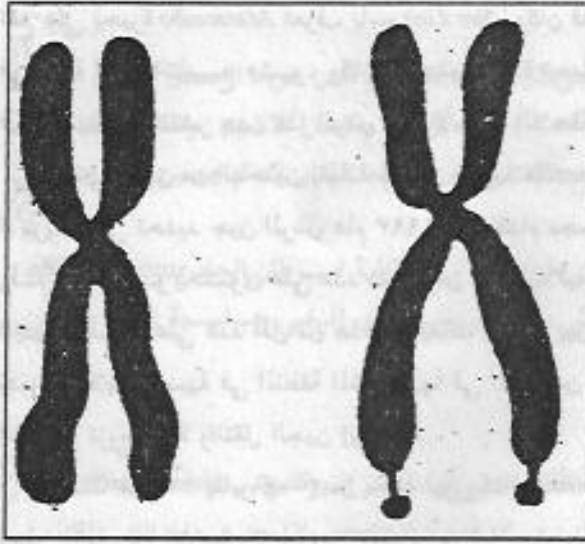
وقد أوضحت الأبحاث الحديثة وجود جين قرب موقع الهشاشة تشيع عنده ثلاثية *triplet* نيوكليوتيدات معينة هي *CGG* حيث تتكرر عند هذا الموقع في الحالة السوية أقل من ٥٠ مرة وتحدث طفرة في هذا الجين الذي يعرف باسم *FMR-1* (للدلالة على *Fragile-X-associated mental retardation*) تؤدي إلى زيادة تكرارات التتابع (*expansion of the triplet*) الموجودة عند طرف هذا الجين ليقترن عددها بين ٢٠٠ - ٤٠٠٠، وتنشأ بذلك الحالة المرضية التي تزداد شدة أعراضها مع ازدياد عدد تكرارات ثلاثية النيوكليوتيدات.



(شكل ١٢٩)

المصابون بكروموسوم X الهش (X) الهش تميل وجوههم إلى الاستطالة منذ صغرهم ويزداد ذلك مع تقدم أعمارهم.





(شكل ١٣٠)

كروموسوم (X) الهش يشاهد إلى اليمين حيث تشاهد  
خنصره واضحة قرب نهاية كل كروماتيد

ومن المتفق عليه أن آلية توريت عرض كروموسوم X الهش وما يصاحبه من أعراض تحتاج إلى مزيد من الدراسات العلمية، ويجدر هنا الإشارة إلى ما يلي:

= للجين المذكور بدائل تعرف باسم *premutation alleles* تحمل تكرارات *CGG* بعدد أكبر من ٥٠ وأقل من ٢٠٠ وهي لا تؤثر على حاملها (شكل ملون ١٣١)، ولكنها تؤثر على نسل حاملي هذه البدائل الجينية.

= حاملو الجين البديل من الذكور يورثون هذا الجين البديل لنسلهم مع تغير طفيف في عدد تكرارات الثلاثية *CGG*.

= حاملو الجين البديل *allele* من الإناث يورثون جين المرض *FMR-1* لنسلهم مع زيادة كبيرة في عدد تكرارات الثلاثية *CGG*

تتراوح بين ٢٥٠ - ٤٠٠٠ (راجع شكل ملون ١٣١).

ويلاحظ أنه كلما زاد عدد تكرارات ثلاثية النيوكليوتيدات المذكورة في الأم زادت نسبة النسل المصاب بالحالة المرضية.

وفي الأسر التي لها تاريخ مرضي مع حالات التخلف العقلي يوصى بالكشف في الأجنة عن تواجد زيادة في تكرارات الثلاثية *CGG expansion of the triplet* عن طريق فحص خلايا الجنين *amniocentesis*. ومن المؤكد أن القرار المتخذ ضد بقاء الحمل تكتفه شكوك كبيرة إذا ما أوضح هذا الفحص أن عدد التكرارات لا يسمح بالحسم القاطع لتوريت المرض.

وقد استطاعت شركة للبيوتكنولوجي في عام ١٩٩١ تخليق مجس *probe* للكشف عن وجود جين الحالة المرضية. وفي عام ١٩٩٧ استطاع علماء جامعة إيلينويس الأمريكية الكشف عن أن الخلل في هذا الجين يعطل تكويننا بروتينا ضروريا للخلايا العصبية.

## ٢- مرض كنيدي *Kennedy disease*:

يعرف هذا المرض أيضا باسم *Spinobulbar muscular atrophy* وهو مرتبط بكروموسوم الجنس (X). ومن أعراضه ضمور وضعف عضلات معينة بالجسم. ويرتبط هذا المرض بثلاثية النيوكليوتيدات *CAG* في الجين المسؤول عن إنتاج مستقبلات الأندروجينات، ففي الشخص الطبيعي يكون متوسط تكرار هذه الثلاثية ٢١ مرة بينما في الأشخاص المصابين بهذه الحالة المرضية يزداد التكرار إلى ٤٠ - ٥٢ مرة، ويعطى هذا المرض مثالا آخرًا للأمراض الوراثية التي تنشأ عن تمدد تكرار ثلاثية نيوكليوتيدات *expansion of trinucleotide repeats*.

## ٢- مرض هنتنجتون *Huntington's Disease*:

يرجع هذا المرض إلى جين سائد نادر الانتشار. وقد سُمي باسم طبيب يعمل في نيويورك اسمه (جورج هنتنجتون) *George Huntington* كان أول من وصف هذا المرض في بداية القرن العشرين. ولا تظهر أعراض هذا المرض عادة إلا في منتصف العمر *late onset*، وتشمل هذه الأعراض تدهور في القدرات الذهنية يصل إلى حد الخبل *insanity*، كما تصبح حركة الجسم غير منضبطة تشتمل على كثير من التلوى والتقلب غير المبرر حتى إن المرض كان يسمى في البداية *Huntington's chorea*، حيث تشير كلمة *chorea* في اليونانية إلى الرقص الذي يصاحبه حركات اهتزازية عنيفة. ويرجع هذا التدهور الذهني والعضلي إلى تلف بعض الخلايا العصبية بالمخ خاصة في منطقة *basal ganglia*. وينتهي الأمر بوفاة الشخص المصاب. ومن أشهر من توفوا بهذا المرض المغني الشعبي الأمريكي *Woody Guthrie* في عام ١٩٦٧. ومن أشهر المناطق في العالم التي ينتشر فيها هذا المرض قرية في فنزويلا



تقع على بحيرة *Maracaibo* تعرف باسم *San Luis*. وكان قد أنشأ هذه القرية مجموعة صغيرة من المهاجرين الذين قدموا من أوروبا في بداية القرن التاسع عشر، وكان من بينهم سيدة تحمل جين هذا المرض وبسبب انزوال هذه المجموعة من السكان وتزاوجهم فيما بينهم فقط انتشر جين هذا المرض بين الأجيال اللاحقة من سكان هذه القرية.

وقد نجح فريق من الباحثين بقيادة جيمس جوزيلا *James Gusella* يعمل في المستشفى العام في ماساشوستس بالولايات المتحدة الأمريكية في تحديد جين المرض عام ١٩٩٣ باستخدام مجس الحمض النووي *DNA*، والجين سائد ويقع قرب طرف الكروموسوم رقم (٤)، وهو يحتوى على عدد متزايد من تكرار ثلاثية القواعد النيروجينية *CAG* يتراوح بين ٤٢ - ٦٦ مرة. بينما يحتوى الجين السليم على عدد أقل من هذه التتابعات يتراوح بين ١١ - ٣٤ مرة فقط. ويعتقد أن الجين غير السوى ينتج عنه بروتين يدمر الخلايا العصبية في المنطقة المشار إليها في المخ. ومن المؤسف أن أعراض المرض لا تظهر إلا بعد منتصف العمر حيث يكون الفرد قد تزوج عادة وانتقل الجين إلى نسله.

ويحدثنا عدد ١٢ يناير ٢٠٠٤ من مجلة نيوزويك *Newsweek* الأمريكية عن تجارب للعلماء في البرتغال وسويسرا على القوارض تعطى الأمل في التوصل إلى فيروس مهندس وراثيا يحقن في الدم ويعمل على تهدئة الأعراض وعدم تفاقم هذه الحالة المرضية.

#### عاشراً : أمراض وراثية مرتبطة بفشل إصلاح الحمض النووي *DNA* :

سبق أن ذكرنا أن الحمض النووي *DNA* يتعرض بمعدل عالٍ لتغيرات تركيبية متعددة يمكن أن تؤدي إلى خلل في أداءه الوظيفي، إلا أن معظم هذه التغيرات سرعان ما يتم إصلاحها ذاتياً بفضل مجموعة من الإنزيمات تعرف باسم *DNA-repair enzymes*، ولكن نادراً ما تفشل آلية إصلاح الحمض النووي وينتج عن ذلك أمراض وراثية نستعرض هنا بعضاً منها:

#### ١- سرطان المستقيم والقولون الوراثي *Inherited Colo-rectal Cancer* :

يشيع سرطان المستقيم والقولون في أمريكا وغرب أوروبا حيث يشكل حوالى ١٠٪ من حالات السرطان هناك. ومعظم حالات سرطان المستقيم والقولون غير وراثية، ولا يكون للوراثة دور إلا في حوالى ١٦٪ من حالات سرطان المستقيم والقولون. ويوجد سرطان المستقيم والقولون الوراثي على طرازين:

( أ ) السرطان الحلقى العائلي *Familial Adenomatous Polyposis* وهو يشكل حوالى ١٪ من حالات سرطان المستقيم والقولون.

(ب) سرطان المستقيم والقولون اللا حلقى (شكل ٦٨ بالفصل الثالث)

#### *Hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC)*

وهو يشكل حوالى ١٥٪ من حالات سرطان المستقيم والقولون. ويرجع هذا الطراز إلى حدوث فشل في إصلاح خطأ الأزواج *Mismatch repair* في الحمض النووي *DNA* (للكروموسوم رقم ٢) والحادث أثناء تضاعفه. ويعتمد هذا الإصلاح في الإنسان على جين *MutS* (بناظر جينا مماثلاً يوجد في بكتيريا *E. coli*) وعلى ثلاثة جينات أخرى تناظر الجين *MutL* الموجود في هذه البكتيريا. والخلل في هذه الجينات يؤدي إلى خلل في البروتينات الناتجة عنها والتي تلعب دوراً أساسياً في إصلاح خطأ الأزواج في الحمض النووي *DNA* (راجع الفصل الثالث). وكان قد تم الكشف عن العلاقة بين هذا الطراز من السرطان والجينات المسؤولة عن إصلاح خطأ الأزواج الحادث في الحمض النووي *DNA* في عام ١٩٩٣. ويساعد الكشف عن الطفرات الحادثة في هذه الجينات على تشخيص وجود الخلل في الأجنة قبل الولادة *Prenatal genetic diagnosis* (في حالة الآباء انصابين مثلاً)، كما يساعد الكشف عن وجود الخلل في هذه الجينات في اتخاذ بعض الإجراءات التي تعمل على عدم ظهور المرض مثل استئصال الحمات الحميدة *benign polyps* قبل أن تتحول إلى حمات سرطانية، أو إعطاء عقاقير تحبط تطور الحالة إلى ظهور السرطان.

## ٢- جفاف الجلد التبقعي (*Xeroderma Pigmentosum (XP)*):

تتسأ هذه الحالة تحت تأثير الأشعة فوق البنفسجية حيث يرتبط جزيئان *Thymine* على نفس شريط الحمض النووي *DNA* معا ليكونا ما يعرف باسم *Thymine dimer* (راجع الأشكال الملونة ٥٥، ٥٧، ٦٤ وشكل ٥٦ بالفصل الثالث). وتنشأ المشكلة عن غياب الإنزيم المسئول عن إصلاح التغير الحادث في حمض *DNA*. ويرجع الكشف عن هذه العلاقة إلى العالم جيمس كليفر *James Cleaver*.

ويعانى المصاب بهذه الحالة من انتشار بقع داكنة على الجلد (شكل ملون ١٣٢) مع قابلية لسرطان الجلد *skin carcinoma* وسرطان الخلايا الصبغية *melanoma* مع ظهور خلل عصبي وتخلف عقلي، كما قد ينشأ لدى المرضى حساسية الجلد والأعين ضد الضوء.

## ٢- نقص الكبريت في الشعر *Trichothiodystrophy*:

ينتج هذا المرض عن اضطراب في المادة الوراثية لخمسة جينات على الأقل وتعذر آليات بتر النيوكليوتيد *nucleotide excision* وبتر القاعدة *base excision* التي سبق تناولها في الفصل الثالث. وشعر المريض يكون حشويا *scaly* ولا يحتوى على القدر الطبيعي من عنصر الكبريت. وقد يبدو الطفل طبيعيا في العامين الأول والثاني، إلا أنه سرعان ما يعانى من بطء النمو والشيوخوخة المبكرة (شكل ملون ١٣٣) والقزمة والتخلف العقلي وتنتهى حياته مبكراً.

حادى عشر: أمراض وراثية ترجع إلى خلل في المادة الوراثية للميتوكوندريا:

### ١- مرض (ليبر) الوراثة للعصب البصرى

#### *Leber's Hereditary Optic Neuropathy (LHON)*

يسبب هذا المرض العمى حيث يدمر العصب البصرى ما بين عمر ١٥، ٣٥ سنة. والذكور المصابون لا يورثون المرض إلى نسلهم، فالتهوريت دائما عن طريق الأم المصابة.

وفى عام ١٩٨٨ اكتشف العالم دوجلاس ولاس *Douglas Wallace* وزملاؤه أن المرض يرجع إلى طفرة فى زوج القواعد النيتروجينية رقم ١١٧٧٨ فى حمض *DNA* بالميتوكوندريا (شكل ملون ١٣٤)، مما يؤثر على إحدى الوحدات التى تكون المركب (I) فى سلسلة نقل الإلكترونات (الخاصة بالمركب *NADH*) حيث يوجد الحمض الأمينى *Arginine* بدلا من الحمض الأمينى *Histidine*. ويعزى إلى هذه الطفرة نصف عدد حالات مرض *LHON*.

وهناك أيضا ٣ طفرات تحدث فى *DNA* الميتوكوندريا وتسبب مرض *LHON*، منها اثنتان تؤثران فى وحدات أخرى من المركب (I) الذى سبق الإشارة إليه. وتقع هاتان الطفرتان عند الموقعين (١٤٤٨٤، ٣٤٦٠). أما الطفرة الثالثة فهى تحدث عند الموقع (١٥٢٥٧) وتؤثر على *Cytochrome b* الذى يعتبر جزءا من مركب (III) فى سلسلة نقل الإلكترونات. وهناك طفرة خامسة تحدث عند القاعدة النيتروجينية رقم (١٤٤٥٩) فى *DNA* الميتوكوندريا تؤثر فى إحدى الوحدات التى تكون المركب (I). وقد تسبب مرض *LHON* أو حالة مرضية أخرى تصيب العضلات.

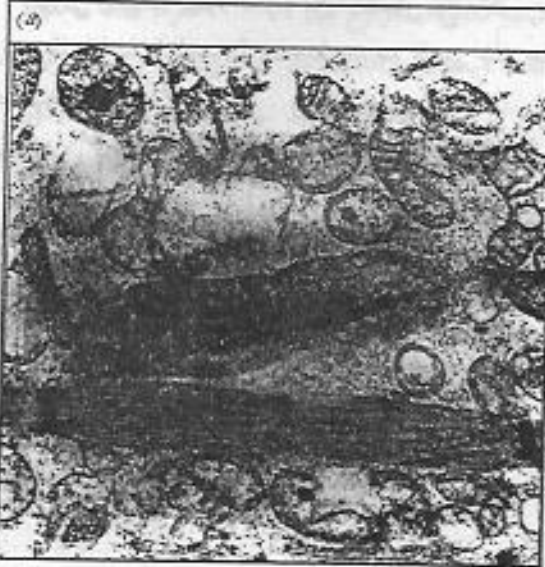
وتؤثر هذه الطفرات بالسلب على إنتاج الميتوكوندريا للطاقة، مما يعوق أداء المخ المعتمد بشكل كبير على هذه الطاقة وينتهى الأمر بتدمير العصب البصرى وحدوث العمى.

ومن الجدير بالذكر أن الفرد يرث الميتوكوندريا الخاصة به من الأم حيث إن البويضات هى التى تحتوى على الميتوكوندريا وليس رأس الحيوان المنوى التى تدخل البويضة عند حدوث الإخصاب. ومن هنا فإن المرض يورث عن طريق الأم. وتوجد الميتوكوندريا بالآلاف فى البويضة. وقد يظهر المرض أو لا يظهر اعتمادا على أعداد الميتوكوندريا التى تحمل الطفرات. فضلا على أن هناك بعض الاعتقاد بمشاركة ظروف أخرى غير معلومة على وجه الدقة تساعد على ظهور المرض.

## ٢ - مرض التقلصات العضلية الصرعية وتشعث الألياف العضلية الحمراء

### *Myoclonic Epilepsy and Ragged Red Fibre Disease (MERRF):*

يعاني المرضى هنا من تقلصات في العضلات وحدوث تشنجات صرعية وضعف في العضلات وسمم ومشاكل في القلب والكلية فضلا عن فقدان الذاكرة بالتدرج. وعند صياغة الألياف العضلية الإرادية الحمراء فإنها تتخذ شكلا أشعث. ويلاحظ هنا أن وراثية المرض تكون عن طريق الأم فقط، وأن الرجل لا يورث المرض لنفسه.



وهناك اختلاف واسع المدى بين الأفراد المصابين من حيث شدة أعراض المرض. كما يلاحظ اختلاف أعضاء الجسم من حيث شدة تأثرها بالمرض من فرد لآخر، وكذلك في الفرد نفسه.

ويرجع هذا المرض إلى عطب في الميتوكوندريا سببه حدوث طفرة في حمض *DNA* بها في أحد الجينات المسؤولة عن تكوين حمض *tRNA* الذى يلعب دورا في بناء المركبين أرقام *I&IV* الواقعين في الغشاء الداخلى للميتوكوندريا والداخلين في سلسلة نقل الإلكترونات *Electron transfer chain* ويؤدى ذلك إلى نقص الطاقة الناتجة عن الميتوكوندريا والتي تحتاجها الخلية. وتتفاقم المشكلة بدرجة أكبر في الخلايا العضلية والخلايا العصبية التي تحتاج بطبيعة عملها إلى كميات كبيرة من الطاقة.

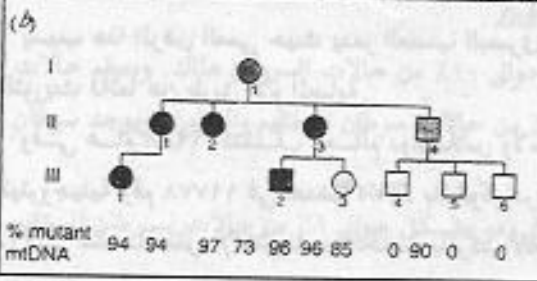
ويتضح مما سبق أن مصدر المشكلة هو الميتوكوندريا غير السوية التي يرثها الفرد عن طريق بويضة الأم، حيث إن رأس الحيوان المنوي للأب والذي يخصب البويضة لا يحتوى على ميتوكوندريا.

وبما أن الميتوكوندريا تتوزع عشوائيا بين الخلايا أثناء عمليات الانقسام الخلوى المصاحب لتكوين أنسجة الجنين، فإن خلايا الأعضاء المختلفة تختلف عن بعضها فيما تحويه من الميتوكوندريا المصابة بالطفرة سائلة الذكر.

ويوضح (شكل ١٣٥) واحدة من الميتوكوندريا المصابة، وقد تكون بها مايعرف باسم منظومة أشباه البلورات *paracrystalline array*. كما يلاحظ تحلل الحواجز الداخلية للميتوكوندريا. كما يوضح الشكل خريطة عائلة خاصة بتوريث هذا المرض.

### ثانى عشر: الأمراض السرطانية والتغير فى المادة الوراثية:

أوضحنا فيما سبق أمثلة لأمراض وراثية تصيب الإنسان ينتج كل منها عن تغير فى المادة الوراثية كأن يحدث طفرة نقطية *Point mutation* أو تضخيم الجينات *Gene Amplification* أو الانتقال *Translocation* أو غير ذلك. ويوضح الجدولان الآتيان طرزا من السرطانات وارتباطها بحدوث تغيرات معينة فى الجينات والكروموسومات.



(شكل ١٣٥)

#### المرض الوراثي (MERRF)

فوق: صورة بالمجهر الالكترونى للميتوكوندريا الموجودة فى الألياف العضلية للمصاب - الحواجز الداخلية للميتوكوندريا متآكلة، كما تشاهد تراكم شبه بلورية ممتدة بداخلها.  
تحت: خريطة عائلة لتوريث مرض *MERRF* تزيد شدة الحالة المرضية مع زيادة نسبة حمض *DNA* الذى أصابه الطفر.



### Representative Oncogenes of Human Tumours

Oncogene	Type of cancer	Activation mechanism
<i>abl</i>	Chronic myelogenous leukemia, acute lymphocytic leukemia	Translocation
<i>bcl-2</i>	Follicular B-cell lymphoma	Translocation
<i>E2A/pbx1</i>	Acute lymphocytic leukemia	Translocation
<i>erbB-2</i>	Breast and ovarian carcinomas	Amplification
<i>gip</i>	Adrenal cortical and ovarian carcinomas	Point mutation
<i>gli</i>	Glioblastoma	Amplification
<i>gsp</i>	Pituitary and thyroid tumours	Point mutation
<i>hox-11</i>	Acute T-cell leukemia	Translocation
<i>lyl</i>	Acute T-cell leukemia	Translocation
<i>c-myc</i>	Burkitt's lymphoma	Translocation
<i>c-myc</i>	Breast and lung carcinomas	Amplification
<i>L-myc</i>	Lung carcinoma	Amplification
<i>N-myc</i>	Neuroblastoma, lung carcinoma	Amplification
<i>PML/RAR<math>\alpha</math></i>	Acute promyelocytic leukemia	Translocation
<i>PRAD1</i>	Parathyroid adenoma	Translocation
<i>PRAD1</i>	Breast carcinoma	Amplification
<i>rasH</i>	Thyroid carcinoma	Point mutation
<i>rasK</i>	Colon, lung pancreatic, and thyroid carcinomas	Point mutation
<i>rasN</i>	Acute myelogenous and lymphocytic leukemias, thyroid carcinoma	Point mutation
<i>ret</i>	Thyroid carcinoma	DNA rearrangement

Some malignancies associated with specific chromosomal rearrangements.

chromosomal rearrangements	Disease
del(1)(p32-36)	Neuroblastoma
t(1;3)(p36;q21)	Acute non-lymphocytic leukaemia (ANLL)
del(1)(p12-p22)	Malignant melanoma
t(1;19)(q23;p13.3)	Acute lymphatic leukaemia (ALL)
t(2;8)(p12;q24)	Burkitt lymphoma (BL)
t(2;11)(p21;q23)	ANLL, myelodysplasia (MD)
del(3)(p14;p23)	Bronchial carcinoma
t(3;8)(p21;q12)	Mixed tumour of parotid
t(4;11)(p21;q23)	ALL
i(5p)	Bladder carcinoma
i(6p)	Malignant melanoma, retinoblastoma
t(6;9)(p23;q24)	ANLL
t(6;14)(q21;q24)	Ovarian carcinoma
del(7)(q22;q36)	ANLL, MD
t(8;14)(p24.1;q32.3)	BL, ALL-L3
t(8;21)(q22;q22)	ANLL-M2
t(8;22)(q24;q11)	BL, ALL-L3
t(9;11)(p21;q23)	ANLL-M4, ANLL-M5
t(9;22)(p34;q11)	Chronic myeloid leukaemia (CML), ALL, ANLL
del(11)(p13)	Wilms tumour
t(11;17)(q23;q25)	ANLL-M4, ANLL-M5
t(11;19)(q23;p13)	ANLL
t(11;22)(q24;q12)	Ewing sarcoma
i(12p)	Testicular carcinoma
del(12)(p11-p13)	ANLL
del(13)(q14.1)	Retinoblastoma
t(14;18)(q32.3;q21.3)	Malignant lymphoma (ML)
inv(14)(q11;q32)	T-cell chronic lymphocytic leukaemia (CLL)
del(14)(q22;q24)	B-cell CLL
t(15;17)(q22;q21)	ANLL-M3
inv(16)(p13;q22)	ANLL-M4EO
del(16)(q22)	ANLL-M4EO
i(17q)	CML, ANLL, ML
del(20)(q11)	Polycythaemia vera, MD, ANLL
del(22)(q11)	Meningioma, glioma

del = deletion  
 t = translocation  
 i = isochromosome  
 Inv = inversion

### ١- ورم شبكة العين *Retinoblastoma* :

هذه حالة سرطانية تصيب شبكية العين (شكل ملون ١٣٦). وقد أوضحت الدراسات العلمية أنه في الأشخاص الأصحاء يوجد جينان *Rb* مثبطان لورم شبكية العين *Suppressor genes* يقعان على الذراع الطويلة لكل من الكروموسومين رقم ١٣ (*13q14*)، وهما يحميان الإنسان من حدوث ورم الشبكية. أما حدوث المرض فيلزمه أن يرث الطفل طفرة في أحد الجينين المثبطين لورم شبكية العين في الخلايا التناسلية لأحد الوالدين، ثم حدوث طفرة تثبط الجين الآخر في خلية جسمية من خلايا شبكية العين، وذلك في مرحلة تالية.

وهناك طراز آخر من ورم شبكية العين لا علاقة له بالتوريث، ولكي يظهر المرض يشترط حدوث طفرتين في نفس الخلية الجسمية للجينين *Rb* الموجودين بها (شكل ملون ١٣٦). وبالطبع فإن هذا المسار ضئيل الاحتمال، وعلى ذلك فإن حالات حدوث ورم الشبكية بهذا الأسلوب أكثر ندرة.

وظفرة الجين في مرض (ورم شبكية العين) تحدث غالباً عن طريق بتر جزء من الكروموسوم *Deletion* (شكل ملون ١٣٧). وكان العلماء استطاعوا في أوائل الثمانينيات استخدام مجسات الحمض النووي *DNA probes* لتحديد جين المرض. وقد استطاع أطباء عيادة لطب العيون والأذن في مدينة بوسطن الأمريكية في عام ١٩٨٦ فصل الجين المسئول عن المرض.

### ثالث عشر: الفيروسات والأمراض السرطانية :

يوضح الجدولان الآتيان عائلات الفيروسات التي تتكون مادتها الوراثية من *DNA* أو من *RNA*، والأمراض التي يسببها كل من هذه الفيروسات.

Classification of DNA viruses and their diseases

Family	Viruses	Diseases
Poxviruses	variola molluscum	smallpox, molluscum contagiosum
Herpesviruses	herpes simplex varicella-zoster	herpes, chickempox, shingles
	cytomegalovirus	infection in the immunocopromised
	EB virus	infectious mononucleosis
	HHV6 adenoviruses	exanthema subitum
Adenoviruses		sore throat, conjunctivitis
Hepadnaviruses	hepatitis B	hepatitis
Papovaviruses	papilloma JC virus	warts, progressive multifocal leucoencephalopathy
Parvoviruses	B19	erythema infectiosum, haemolytic crises



## Classification of RNA viruses and their diseases

Family	Viruses	Diseases
Orthomyxoviruses	influenza	influenza
Paramyxoviruses	Parainfluenza, Respiratory syncytial Measles mumps	respiratory infection  Measles mumps
Coronaviruses	coronavirus	respiratory infection
Rhabdoviruses	rabies	rabies
Picornaviruses	enteroviruses rhinoviruses hepatitis A	Meningitis, paralysis colds hepatitis
Caliciviruses	Norwalk virus	gastroenteritis
Togaviruses	Alphaviruses (Group A arboviruses) rubivirus	encephalitis and haemorrhagic fevers rubella
Flaviviruses	Flaviviruses (Group B arboviruses)	encephalitis and haemorrhagic fevers
Bunyaviruses	some arboviruses hantavirus	encephalitis and haemorrhagic fevers fever, renal involvement
Reoviruses	rotavirus	gastroenteritis
Arenaviruses	lymphocytic choriomeningitis, Junin, Machupo viruses, Lassa virus	Meningitis  haemorrhagic fevers
Retroviruses	HTLV I, II  HIV-1, 2	T-cell leukaemia- lymphoma, paresis AIDS
Filoviruses	Marburg virus Ebola virus	Marburg disease Ebola haemorrhagic fever

وكان العالمان *Ellerman and Bang* قد أوضحا في عام ١٩٠٨ أن مرض *erythroid leukemia* يمكن أن ينتقل في الدجاج عن طريق رشيع خال من الخلايا *cell-free filtrate*. ولم يتضح في ذلك الوقت الميكرومغزى هذه النتائج خاصة أن ذلك المرض لم يكن معروفاً أنه طراز من السرطان. وفي الفترة بين عامي ١٩١٠، ١٩١٤ أوضح العالم الشهير *Peyton Rous* أن مستخلصاً من ورم في دجاج *Plymouth Rock* إذا نقل إلى دجاج سليم نما إلى ورم جديد. كما أوضح العالم *Bittner* أن هناك ما سعى عامل اللبن *milk factor* في لبن سلالة معينة من الفئران يمكن أن يسبب سرطان الثدي لصغار الفئران التي تتغذى على لبن الأم. وأوضحت دراسات العلماء الثلاثة *R. Dulbecco, D. Baltimore, H. Temin*، تفاعل الفيروس السرطاني مع حمض *DNA* بالنواة، وحصلوا في عام ١٩٧٥ على جائزة نوبل.

وقد أوضحت هذه التجارب والدراسات مجتمعة أن فيروسات معينة يمكن أن تسبب مرض السرطان، وكيف تؤثر هذه الفيروسات على الحمض النووي للخلية المصابة. وأن السبب في ظهور الأورام في التجارب السابقة يرجع إلى إنتقال فيروس سرطاني من فرد مريض إلى فرد سليم.

ويوضح الجدول الآتي بعض الفيروسات التي تسبب السرطان في الدجاج والفئران والقرود. ويوضح هذا الجدول الأساس الذي تعتمد عليه تسمية الجين السرطاني *Oncogene* بواقع ثلاثة أحرف.

Some transforming retroviruses, the species affected, the tumour formed and the oncogene responsible

Virus	Species	Virus induced tumour	Oncogene
Rous sarcoma	Chicken	Sarcoma	<i>src</i>
Avian erythroblastosis	Chicken	erythroleukaemia	<i>erb-B</i>
Avian myeloblastosis	Chicken	Myeloblastic leukaemia	<i>myb</i>
Avian myelocytomatosis	Chicken	Myelocytoma, sarcoma	<i>myc</i>
Abelson leukaemia	Mouse	Pre-B cell leukaemia	<i>abl</i>
FBJ murine osteosarcoma	Mouse	osteosarcoma	<i>fos</i>
Moloney murine sarcoma	Mouse	sarcoma	<i>mos</i>
Harvey murine sarcoma	Rat	sarcoma	<i>Ha-ras</i>
Kirsten murine sarcoma	Rat	sarcoma	<i>Ki-ras</i>
Simian sarcoma	Monkey	sarcoma	<i>sis</i>

ويوضح الجدول الآتي مجموعة من فيروسات الحمض النووي *DNA* والسرطانات التي تحدثها في الإنسان.

Human DNA viruses implicated in carcinogenesis

Virus family	Type	Tumour
Papova	Papilloma (HPV)	Warts (plantar & genital), urogenital cancers (cervical, vulvar & penile), skin cancer
Herpes	Epstein-Barr (EBV)	Burkitt's lymphoma, nasopharyngeal carcinoma, lymphomas in immunocompromised hosts
	Cytomegalovirus (CMV)	Kaposi's sarcoma
Hepadna	Hepatitis B (HBV)	Hepatocellular carcinoma

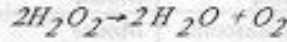
ويوضح الجدول الآتي مجموعة من فيروسات الحمض *DNA* والسرطانات التي تحدثها في الدجاج والفئران والرئيسيات والإنسان.

Oncogenic retroviruses, their hosts and associated tumours

Host	Virus	Tumour/disease
Chickens	Rous sarcoma virus	Sarcoma
	Avian leukosis virus	Avian leukaemia
Mice	Murine sarcoma virus	Sarcoma
	Murine leukaemia virus	Leukaemia
	Mouse mammary tumour virus	Breast cancer
Primates	Simian sarcoma virus	Sarcoma
	Gibbon ape leukaemia virus	leukaemia
Humans	Human T-cell lymphotropic viruses (HTLV)	T-cell leukaemia
	Human immunodeficiency Virus type 1 (HIV-1)	Kaposi's sarcoma

## رابع عشر: الوراثة والاستجابة للعقاقير *Pharmacogenetics*:

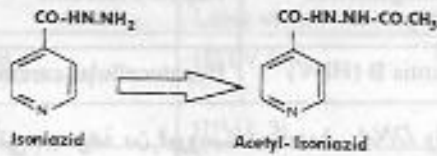
يرجع الفضل في ابتكار لفظ *Pharmacogenetics* بمعنى العلاقة بين الخصائص الوراثية ونمط الاستجابة للعقاقير إلى العالم *Vogel* الذي استخدمه لأول مرة في عام ١٩٥٩. إلا أن أول من لاحظ هذا الارتباط هو طبيب الأنف والأذن والحنجرة *otorhinolaryngologist* الياباني عام ١٩٤٦ عندما كان يعالج لثة طفلة عمرها ١١ عامًا وقام بتطهير الجرح باستخدام فوق أوكسيج الهيدروجين *hydrogen peroxide* ولاحظ تلون الجرح بلون بني مسود وعدم تصاعد فقاقيع، وذلك على عكس المعتاد. واستنتج هذا الطبيب الياباني أن خلايا الدم الحمراء لهذه الطفلة يعوزها إنزيم كاتاليز *catalase* الذي يقوم بتكسير مركب فوق أوكسيج الهيدروجين إلى ماء وتتصاعد فقاعات الأوكسجين وفقا للمعادلة:



ففي غياب إنزيم كاتاليز يظل فوق أوكسيج الهيدروجين على حالته ويؤكسج الهيموجلوبين إلى مركب *methaemoglobin* داكن اللون. وأوضحت الدراسات التالية سلامة هذا التفسير وسميت الحالة المرضية باسم غياب الكاتاليز *acatalasia*. كما عرف أنها ترجع إلى جين متنح يقع على كروموسوم جسمى *autosomal recessive trait*.

وفي مثال آخر وجد أن عقار (أيزونيازيد *isoniazid*) الذي يستخدم لعلاج التدرن *tuberculosis* تختلف الاستجابة له بين الأفراد اعتمادا على أسباب جينية. فهذا العقار يمتص من الأمعاء إلى الدم حيث يرتفع مستواه. وهنا يمكن تصنيف الأفراد إلى مجموعتين: في المجموعة الأولى التي يتوفر لديها إنزيم *N-acetyl-transferase* يتم تثبيط العقار بسرعة ثم إخراجها من الجسم، ويوصف هؤلاء بأنهم *rapid inactivators*، ويسبب ذلك لهم أعراضا جانبية مثل الالتهاب العصبى *polymyneuritis* وأعراضا مرضية أخرى تشبه تلك الخاصة بمرض اللوبس *Systemic Lupus Erythematosus*، وهؤلاء يوجد لديهم الجين المتنحى بصورة مزدوجة وهو أيضا يقع على كروموسوم جسمى *autosomal*.

ويتم تثبيط العقار عن طريق إضافة مجموعة أسيتيل إليه فيعيا يعرف باسم *acetylation* وفقاً للمعادلة الآتية:



كذلك نجد استجابات مختلفة بالنسبة لعقار (سكسينيل كولين) *Succinylcholine* الذي يستخدم في العمليات الجراحية حيث يعمل على ارتخاء العضلات *muscular relaxation* لفترة قصيرة ويكسره إنزيم في بلازما الدم يعرف باسم *pseudocholinesterase*. إلا أنه في بعض الأشخاص يقل وجود هذا الإنزيم مما يجعل التخلص من العقار في الدم يتم بمعدل بطيء، وهذا يطيل من فترة الارتخاء العضلى عما هو في الحالة السوية مما يحتم استخدام التنفس الصناعى لمدة أطول عند التعامل مع هؤلاء الأفراد. وقد يغيب هذا الإنزيم كلية في بعض الأفراد عندما يوجد الجين المتنحى بصورة مزدوجة.

وفي حالة عقار بريماكين *Primaquine* المستخدم لعلاج مرضى الملاريا لوحظ أنه يؤدي في بعض الأفراد إلى تكسر خلايا دمهم الحمراء ودكنة لون البول حتى إنه يصبح أسود اللون، وتنخفض نسبة الهيموجلوبين لديهم ويصاب الفرد بمرض اليرقان *jaundice* وترجع هذه الحالة إلى نقص إنزيم *glucose-6-phosphate dehydrogenase*. وجين هذا الإنزيم متنح ويقع على الكروموسوم (X). ويؤدي نقص هذا الإنزيم لدى هؤلاء الأفراد إلى المشاكل نفسها في حالة تناول الفول *fav beans* كغذاء، وتعرف الحالة المرضية باسم *favism* وكذلك عند تعاطى عقاقير *Phenactin, Nitrofurantoin, Sulphonamides*.



كذلك توجد استجابات مختلفة لدى الأفراد الذين يتعاطون الكحول. ففي الحالة السوية يقوم الكبد بتحويل الكحول إلى مركب أسيتالدهيد *acetaldehyde* باستخدام إنزيم *alcohol dehydrogenase (ADH)* ثم يجرى تكسير للأسيتالدهيد باستخدام إنزيم *acetaldehyde dehydrogenase (ALDH)*. وهناك نظيران *2 isozymes* من هذا الإنزيم الأخير، أولهما *ALDH<sub>1</sub>* يوجد في أرضية سيتوبلازم الخلية، والثاني هو *ALDH<sub>2</sub>* يوجد في الميتوكوندريا. وقد عرّض بعض الأفراد أو بعض المجاميع البشرية - مثل سكان الشرق الأقصى الآسيويين - لتعاطي الكحول إلى نقص إنزيم *ALDH<sub>2</sub>* حيث يكون احمرار الوجه بشدة *flushing* من ضمن مظاهر الحساسية لتعاطي الكحول. وقد ساعد ذلك على عدم شيوع أمراض الكبد المتعلقة بتعاطي الكحول لدى هؤلاء. كذلك لوحظ استجابات مختلفة بين الأفراد تعتمد على اعتبارات وراثية عند تعاطي عقار *Phenylbutazone* المستخدم لدى المصابين بالتهاب المفاصل *arthritis*، وعقار *Debrisoquine* المستخدم لدى المصابين بضغط الدم العال *hypertension*.

#### خامس عشر : الوراثة والاستجابة للمؤثرات البيئية *Ecogenetics* :

يرجع الفضل في ابتكار لفظ *Ecogenetics* - بمعنى العلاقة بين الخصائص الوراثية ونعت الاستجابة للمؤثرات البيئية المختلفة - إلى العالم *Brewer* الذي استخدمه لأول مرة في عام ١٩٧١. ويتعرض الإنسان لكثير من المؤثرات البيئية الضارة. وقد تكون هذه المؤثرات فيزيائية كالإشعاع، أو كيميائية مثل العقاقير أو الأطعمة، أو بيولوجية كالتفيليات. والمهم في هذا السياق هو أن تأثر الأفراد بهذه المؤثرات يختلف اعتمادا على بعض الاعتبارات في البناء الوراثي، فهناك أفراد يكون لديهم اضطراب في بناء جينات معينة يتولد عنه نقص في إنتاج مركبات لازمة للتعامل مع مؤثر بيئي معين. وبذا يتفاقم تأثير هذا المؤثر البيئي. والجدول الآتي يوضح أمثلة لذلك :

**Ecogenetics : genetic variation in susceptibility to environmental agents**

Environmental agent	Genetic susceptibility	Disease
<i>UV light</i>	fair complexion	skin cancer
<i>Drugs</i>		
<i>Foods</i>		
fats	hypercholesterolaemia	atherosclerosis
fava beans	G6PD deficiency	favism
gluten	gluten sensitivity	coeliac disease
salt	Na-K pump defective	hypertension
milk	lactase deficiency	lactose intolerance
alcohol	atypical ADH	alcoholism
oxalates	hyperoxaluria	renal stones
fortified flour	haemochromatosis	iron overload
<i>Inhalants</i>		
dust	$\alpha$ 1-antitrypsin deficiency	emphysema
smoking	AHH inducibility	lung cancer
Allergens	atopy	asthma
<i>Infections</i>		
	defective immunity	diabetes mellitus? spondylitis?

## سادس عشر: أمراض وراثية أخرى

### ١- مرض الزهايمر *Alzheimer disease*:

اكتشف هذا المرض طبيب ألماني يدعى (ألويس الزهايمر) *Alois Alzheimer* في عام ١٩٠٦. وذلك عند فحص حالة مريضة تدعى *D. Auguste*. ويعانى المصاب بهذا المرض من فقد الذاكرة *dementia* بشكل متعاظم بما يفقده التواصل مع الآخرين ويؤثر بالسلب على مسار حياته. وهناك بعض الدلائل على أن أحد حالاته تورث وهذا ما يعرف باسم *Familial Alzheimer's disease (FAD)*. ومن شواهد هذا المرض ترسب مادة أميلويدية ضارة بالخلايا العصبية تعرف باسم *Amyloid-β-peptide (AP)* خارج الخلايا العصبية تنتج عن تكسر مركب أولي يعرف باسم *β-amyloid precursor protein (APP)*. وقد أوضحت الدراسات العلمية أن أحد طرز هذا المرض يرجع إلى طفرة تؤدي إلى خلل في تكوين بروتين يعرف باسم *Presenilin* يشكل مستقبل غشائي *receptor* يرتبط بحويصلات جهاز جولجي.

وفي عام ١٩٩١ اكتشف علماء مستشفى سان ميرى *St. Mary's hospital* بجامعة لندن - والتي عملت فيها موفدا في مهمة علمية، وهي أيضا المستشفى الذي اكتشف فيه ألكسندر فلمنج دور البنسلين في القضاء على الميكروبات - أن الجين الطافر المسئول عن إنتاج البروتين *APP* يقع على الكروموسوم رقم (٢١)، وهو جين سائد. وسرعان ما كشف العلماء عن أن الجين السائد *Presenilin-1 (PS1)* والجين السائد *Presenilin-2 (PS2)* خلف الإصابة المبكرة بالمرض، وأن الجين الأول يقع على الكروموسوم رقم (١٤)، والجين الثاني يقع على الكروموسوم رقم (١).

وقد أوضحت الدراسات العلمية أن الجين الخاص بنسبية كبيرة من حالات هذا المرض هو الجين *Apolipoprotein E-gene (APOE)* لذى يقع على الكروموسوم رقم (١٩). وقد اكتشفه علماء البيولوجيا في (جامعة ديوك) *Duke University* بقيادة العالم (آلن روزس) *Allen Roses*.

وتقول بعض الدراسات إن بروتينا يعرف باسم *tau* يعزى إليه اضطراب الأنبيبات الدقيقة *microtubules* في محاور الخلايا العصبية فيما يعرف باسم *tangle*. وإن ذلك يؤدي إلى المشاكل العصبية المتعلقة بالمرض. على أن بعض المتخصصين في الأمراض العصبية يعتقدون أن فيروسا يقف خلف الإصابة بالمرض. ولا زال العلماء يحاولون كشف الأسرار وراء الإصابة بهذا المرض الذي كان قد أصاب الرئيس الأمريكي الأسبق (رونالد ريجان) صاحب حرب النجوم والذي قضى على الاتحاد السوفيتي بلا حرب.

### ٢- مرض التليف الحوصلي *Cystic Fibrosis*:

من أعراض هذا المرض تكون كميات كبيرة من المخاط عالي اللزوجة في الرئات، ويسبب ذلك صعوبة في التنفس وسعالا شديدا، كما تصاب الرئات بالبكتيريا المرضة وبالتهاب رئوي. كذلك يتراكم المخاط عالي اللزوجة في القناة الهضمية والبنكرياس مما يؤدي إلى مشاكل في هضم الغذاء. كما تزداد ملوحة العرق، وكثيرا ما يحدث انسداد في القنوات التناسلية مما يؤدي إلى العقم. ويمكن تخفيف الأعراض عن طريق علاج طبيعى يساعد على سحب المخاط من القنوات التنفسية وإعطاء بديل عن إنزيمات البنكرياس وكذا باستخدام المضادات الحيوية. وفي معظم الأحوال يتوفى المصاب بالمرض وهو في حوالى سن الثلاثين عاما.

ويمكن التعرف إلى وجود الحالة في الأجنة عن طريق تقنيتي *Amniocentesis & Chronic Villus Sampling*، اللتين سيشار إليهما في الفصل السابع، ويلاحظ أن غشاء الكوريون يتكون قبل الأمنيون مما يعطى تقنية *Chronic Villus Sampling* ميزة استخدامها في المرحلة المبكرة من التكوين الجنيني. والتحليل ذو الأهمية هنا هو لمتشابهات الإنزيمات *isozymes of alkaline phosphatase & gamma glutamyltranspeptidase*.

وفي عام ١٩٨٩ تمكن كل من *Francis Collins* من جامعة متشجان و *Lap-Chee Tsui* من مستشفى تورنتو لأمراض الأطفال من تحديد موقع الجين المسئول عن المرض. حيث وجد أنه يقع على الذراع الطويلة للكروموسوم رقم (٧)، وبالتحديد في الموقع

(7q31). وقد تم في هذا العام عزل الجين - وهو منتج - ومعرفة تتابعاته. وينتج الجين السليم بروتينًا في الغشاء الخلوي اسمه *Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR)* يقوم بتنظيم مرور أيونات الكلور ( $Cl^-$ ) من خلال ما يسمى ممرات الكلور *Chloride Channels* إلى خارج الخلية وفق آلية معينة (شكل ملون 138). وفي الحالة المرضية التي فيها يكون الجين طافرًا يتكون بروتين غير سوي، وبالتالي تحتجز أيونات الكلور مما يؤدي إلى تراكم المخاط غليظ القوام. وقد أظهرت الدراسات الحديثة أن الخلل في البروتين الناتج عن الجين الطافر يرجع في الأغلب إلى نقص الحمض الأميني *phenylalanine* بسبب فقدان قاعدتين نيتروجينيتين في الشفرة رقم (508) الدالة على هذا الحمض الأميني (شكل ملون 139).

وفي عام 1992 أمكن تحديد وجود جين المرض باستخدام مجسات الحمض النووي *DNA-probes* في أجنة مبكرة يتكون كل منها من ثمانية خلايا فقط *eight-celled embryo*، والناتجة عن إخصاب في الزجاج لخلايا جنسية من أبوين حاملين لجين المرض *Carriers* بحيث لا يزرع في رحم الزوجة إلا الأجنة التي لا تحتوي على جين المرض أو تلك التي تحتوي على نسخة واحدة منه.

وفي عام 1993 أجريت محاولة للعلاج الجيني لهذا المرض.

### ٢ - الأمراض الوراثية للكولاجين:

الكولاجين هو أكثر البروتينات وفرة بالجسم، فهو يكون أكثر من 60% من بروتينات العظم والغضاريف، ويكون 50 - 90% من الوزن الجاف للجلد والأربطة والأوتار، كما يدخل في تركيب الأسنان والأعين وبطانة الأوعية الدموية، كما يكون جزءًا أساسيًا من النسيج الضام الذي يربط بين الخلايا والأنسجة.

ويتكون الكولاجين بصفة أساسية من ثلاثة أحماض أمينية هي *glycine, proline, hydroxyproline* وتتسوس طرز الكولاجين، ويعطى كل طراز رقمًا لاتينيًا للدلالة عليه مثل *I, II, III, IV*. وهكذا. كما تتفاوت درجة تعضي بناء هذه الطرز إلى حد كبير.

وهناك طرز مختلفة من الخلايا تكون الوحدات البنائية للكولاجين منها: الخلايا الليفيّة *Fibroblasts* الخلايا العظمية *Osteoblasts*، الخلايا العضروفية *Chondroblasts*، الخلايا السنية *Odontoblasts*، ألياف العضلات اللاإرادية *Smooth Muscle Fibres*، الخلايا الشبكية *Reticular cells* خلايا شقان *Schwann cells*، الخلايا الكبدية *Hepatocytes* الخلايا البطانية *Endothelial cells*، والخلايا الظلالية *Epithelial cells*.

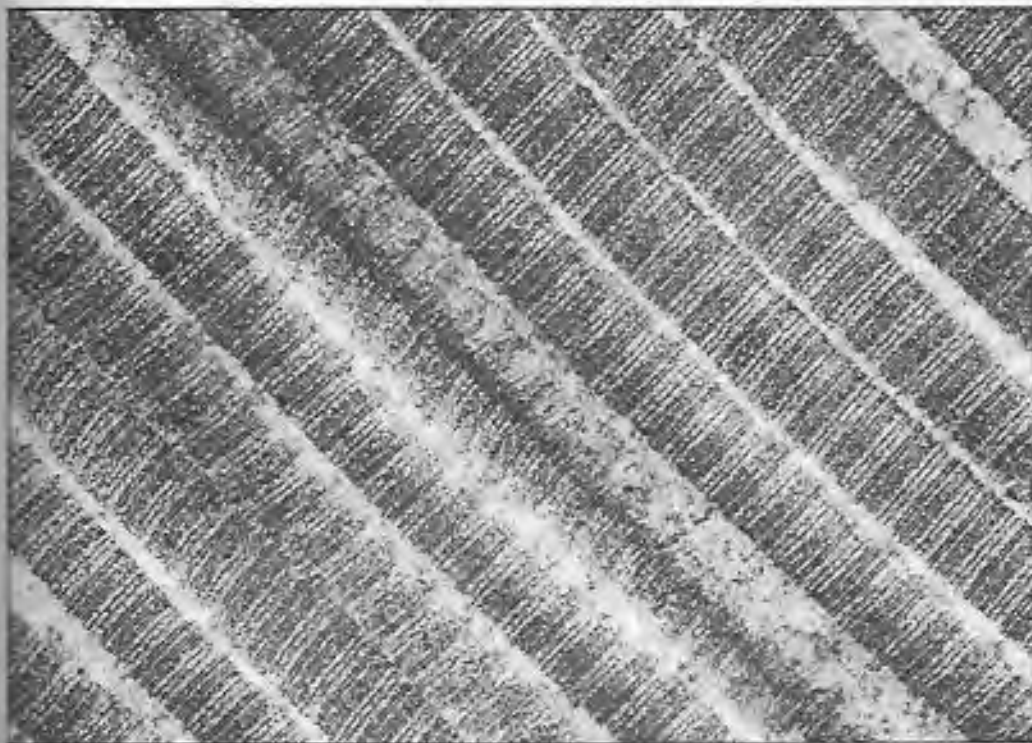
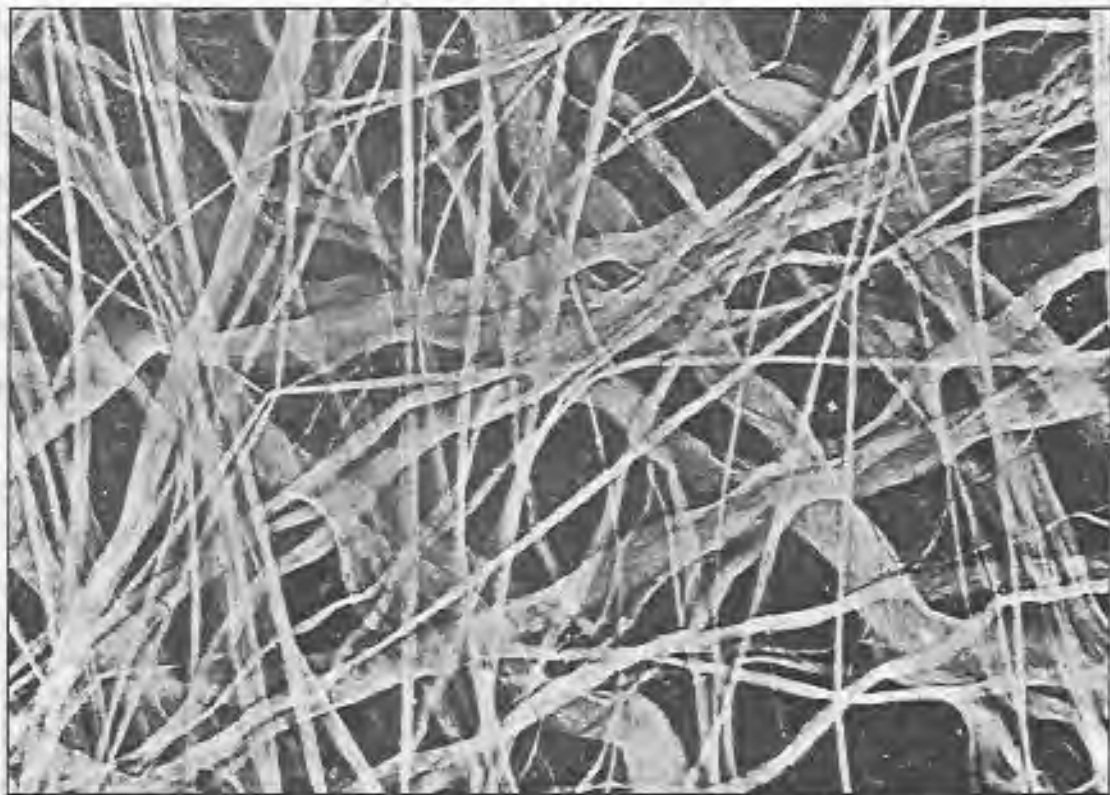
ويوضح شكل 140 ألياف الكولاجين *Collagen Fibres* التي تدعم غشاء المساريقا الذي يربط الأنعام. وتتكون كل ليفة من لبيقات *Fibrils* كما تبدو بالمجهر الإلكتروني (شكل 141). ويوضح شكل 142 خطوات تكوين لبيقات الكولاجين التي تبدأ داخل الخلية وتتواصل خارج الخلية.

وكما سبق القول تتكون ألياف *Fibres* الكولاجين من لبيقات *Fibrils* وتتكون هذه اللبيقات من جزيئات تعرف باسم *tropocollagen* يتكون الجزيء الواحد منها من ثلاث سلاسل من الأحماض الأمينية يبلغ الوزن الجزيئي لكل منها حوالي 100,000، وتتماثل اثنتان من هذه السلاسل في التركيب، وتعرف كل منهما باسم *alpha 1*، وهما تنتجان عن نفس الجين، وتعرف السلسلة الثالثة باسم *alpha 2* وهي تنتج عن جين آخر. وتلتف السلاسل الثلاث على بعضها لتكون ما يسمى (الحلزون الثلاثي *triple helix*) (شكل 142، وشكل ملون 143). وتبدو جزيئات التروبوكولاجين المخلفة حديثًا ذات جوانب مفككة غير منتظمة *ragged*. وتقوم إنزيمات *Peptidases* بقطع هذه الجوانب (راجع شكل ملون 143). وتنظم جزيئات التروبوكولاجين معًا وفق نظام خاص لتكون لبيقات الكولاجين (راجع شكل 142).

وهناك العديد من الطفرات التي تصيب الجينات المسؤولة عن تكوين الكولاجين، وتؤدي هذه الطفرات إلى مشاكل صحية (انظر الجدول).

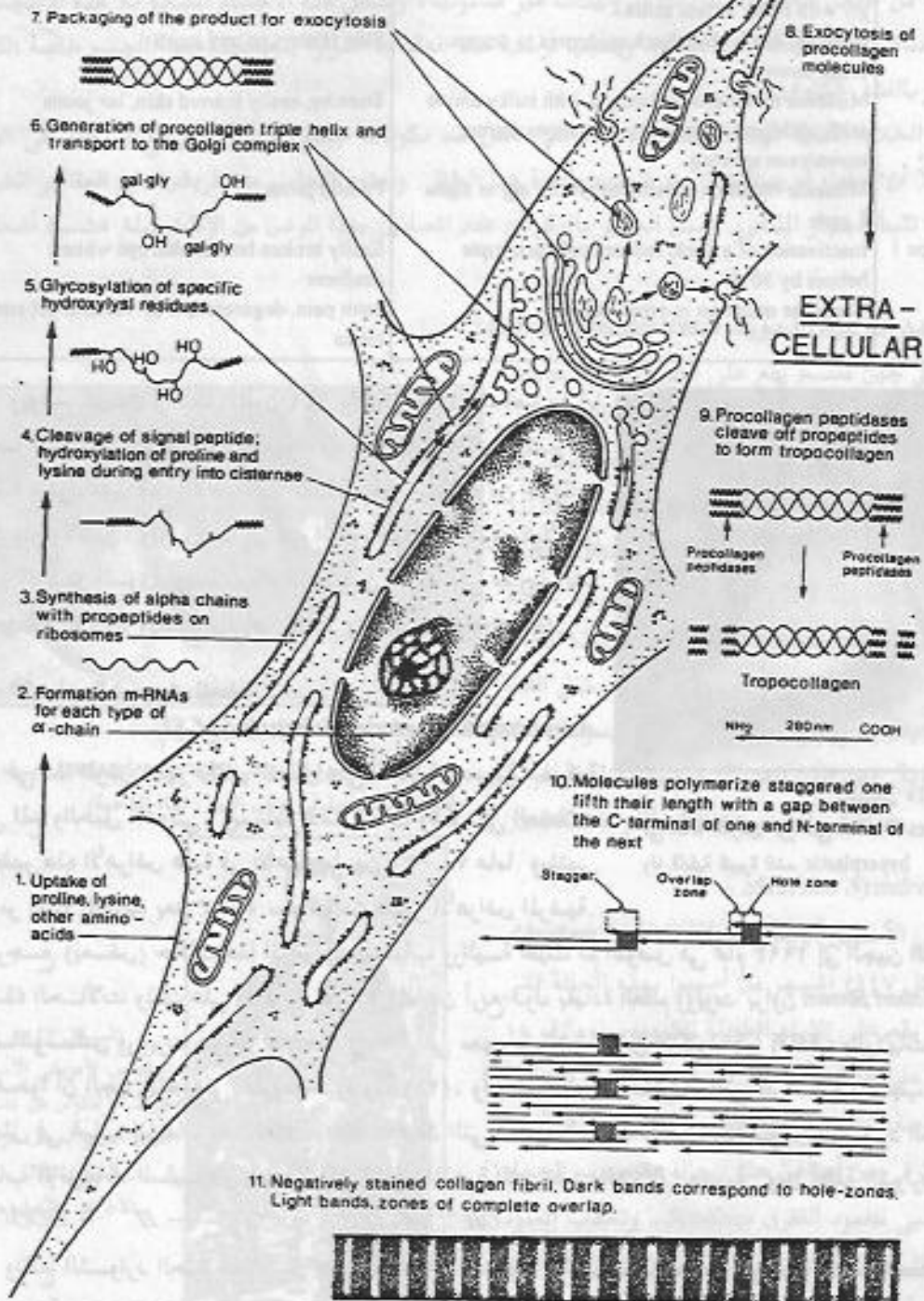


► (شكل ١٤٠)  
ألياف الكولاجين  
التي تدعم  
غشاء المسامحة



◀ (شكل ١٤١)  
صورة بالمجهر الإلكتروني  
توضح التركيب الدقيق  
للويحات الكولاجين

## INTRACELLULAR

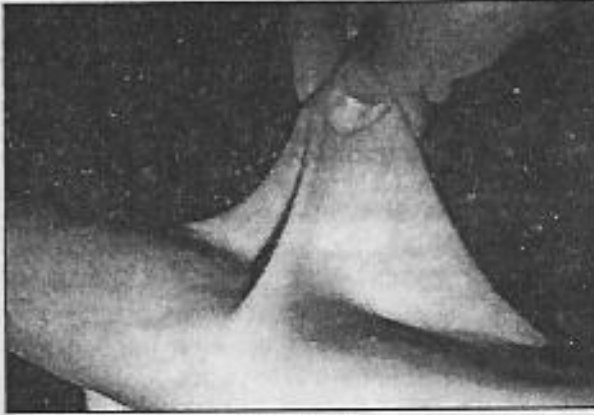


(شكل ١٤٢)

رسم يوضح خطوات قيام  
الخلية الليقية Fibroblast  
ببناء مكونات ألياف  
الكولاجين ثم مايتتبع  
ذلك من خطوات خارج  
الخلية تستخدم فيها  
المكونات التي أفرزتها  
الخلية في بناء ليفيات  
الكولاجين

## Collagen Disorders

Disorder	Defect	Signs and Symptoms
Alport syndrome	Mutation in type IV collagen interferes with tissue boundaries	Deafness and inflamed kidneys
Aortic aneurysm	Missense mutations substitutes <i>arg</i> for <i>gly</i> in alpha 1 gene	Aorta bursts
Chondrodysplasia	Deletion, insertion, or missense mutation replaces <i>gly</i> with bulky amino acids	Stunted growth, deformed joints
Dystrophic epidermolysis bullosa	Collagen fibrils that attach epidermis to dermis break down	Skin blisters on any touch
Ehlers-Danlos syndrome	Missense mutations replace <i>gly</i> with bulky amino acids; deletions or missense mutations disrupt intron/exon splicing	Stretchy, easily scarred skin, lax joints
Osteoarthritis	Missense mutation substitutes <i>cys</i> for <i>arg</i> in alpha 1 gene	Painful joints
Osteogenesis imperfecta type I	Inactivation of a allele reduces collagen triple helices by 50%	Easily broken bones; blue eye whites; deafness
Stickler syndrome	Nonsense mutation in procollagen	Joint pain, degeneration of vitreous gel and retina



(شكل ١٤٥)

في حالة العرض الوراثي Ehlers-Danlos يكون الجلد عالي المرونة وله قابلية كبيرة للشد hyperplastic

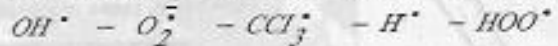
ويوضح كل من (الشكل الملون ١٤٤ والشكل ١٤٥) شخصا مصابا بمرض (إهلرز دانلوس) *Ehlers Danlos Syndrome* الناتج عن طفرة تحول دون قطع الأطراف المفككة وغير المنتظمة من جزيئات التروبوكولاجين، ويؤدي هذا إلى عدم انتظام جزيئات التروبوكولاجين وفق النسق السوي. وبذلك يفقد الكولاجين قدرته على مقاومة الشد *tensile strength* ويصبح مطاوعا للتمدد والانبساط *too stretchy*.

### ٤ - التصلب الضموري للعضلات

#### *Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS):*

في هذا المرض تظهر دلائل التحلل على الخلايا العصبية الحركية في المخ والحبل الشوكي. ويستتبع ذلك ضعف وشلل في العضلات وتظهر هذه الأعراض عادة في الأعمار ما بين ٣٥ - ٧٠ عاما. وينتهي الأمر بوفاة المصاب بعد ٣ - ٥ سنوات من ظهور الأعراض المرضية.

وترجع (بعض) حالات هذا المرض إلى أسباب وراثية حيث تم التوصل في عام ١٩٩٣ إلى الجين الذي يسبب هذا المرض في هذه الحالات وذلك على يد فريق من ٣١ عالما من أربع دول بقيادة العالم روبرت براون *Robert Brown* من المستشفى العام في ماساشوستس وروبرت هورفيتز *Robert Horvitz* في معهد ماساشوستس للتكنولوجيا (*MIT*) بالولايات المتحدة الأمريكية، حيث أوضحوا أن الجين يقع على الكروموسوم رقم (٢١)، وأن أي عدد من الطفرات التي قد تصيبه يسبب ظهور الحالة المرضية التي تتمثل في غياب إنزيمات *Superoxide dismutases* التي تساعد على تخليص الجسم من الشوارد الحرة *Free radicals*. ويؤدي غياب الإنزيمات السليمة إلى زيادة تراكم الشوارد الحرة التي تضر بالخلايا العصبية. ومن أمثلة الشوارد الحرة:



وتنتج الشوارد الحرة تلقائيا من خلال العمليات الحيوية والطبيعية بالجسم، وكذلك تنشأ تحت تأثير مؤثرات بيئية مثل الإشعاع أو بعض الكيماويات على خلايا الجسم. وتتميز هذه الشوارد الحرة بوجود ذرات تحتوى في مدارها الخارجي على إلكترون



فردى (*single-unpaired*)، وبذا فهي تكون غير مستقرة *unstable* ونشطة كيميائياً *reactive* فتدخل في سلاسل من التفاعلات الكيميائية مع محتويات الخلايا من الأحماض النووية أو المكونات البروتينية والكربوهيدراتية والدهنية في الأغشية الخلوية مما يسبب العديد من طرز الاضطراب الخلوى، كما أن هذه التفاعلات ذاتها تسبب ظهور المزيد من الشوارد الحرة.

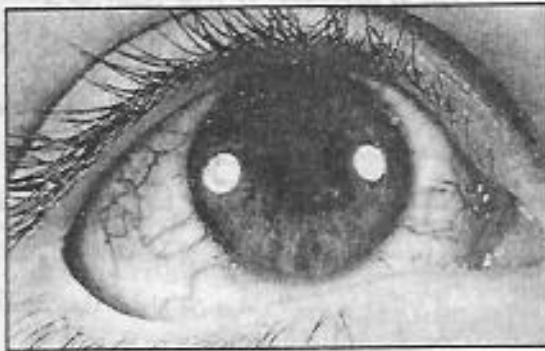
#### ٥- الذئبة الحمراء *Systemic Lupus Erythematosus*:

يرجع هذا المرض إلى إنتاج الخلايا اللمفية لأجسام مضادة *antibodies* ضد الجسم نفسه، وبمعنى أدق ضد أنتجانات أنوية خلايا الشخص نفسه وما تحويه من حمض *DNA* وهستونات وبروتينات غير هستونية، وتشكل هذه الأجسام المضادة مع هذه أنتجانات ما يعرف باسم (معدنات مناعية *Immune Complexes*)، ويسبب ترسب هذه المعقدات أضراراً بمختلف أعضاء الجسم خاصة الكلى حيث يصبح الفرد مهدداً بالفشل الكلوى.

ومن الواضح إن إنتاج الخلايا اللمفية لهذه الأجسام المضادة التي تعمل ضد مكونات جسم الفرد ذاته يرجع إلى خلل في البناء الجينى لهذه الخلايا، إلا أن العلماء لم يستطيعوا بعد تحديد طبيعة هذا الخلل. ويعتمد التعامل مع المريض على العقاقير المضادة للالتهاب، وتلك التي تثبط الجهاز المناعى. ومن الجدير بالذكر أن عدد المصابين بهذا المرض من الإناث يبلغ عشرة أضعاف المصابين به من الذكور.

#### ٦- اختلاج الحركة وتمدد الأوعية الدموية *Ataxia telangiectasia*:

يعزى هذا المرض إلى جين متنح يقع على أحد الكروموسومات الجسمية *autosomal recessive*، وتظهر أعراضه على الأطفال في صورة عدم اتزان حركى يعزى إلى الخبيخ *cerebellar ataxia*، كما تصاب الشعيرات الدموية فى بياض العين (*conjunctiva*) بالتمدد (شكل ١٤٦) وكذا تلك الموجودة بالأذنين والوجه (*oculocutaneous telangiectasia*)، فضلاً عن قابلية كبيرة للأمراض الميكروبية خاصة تلك التى تصيب الرئتين. ومن أهم الدلائل المشخصة لهذه الحالة المرضية انخفاض مستوى الأجسام المضادة *IgA* وكذلك *IgG* وخلل الغدة التيموسية *hypoplastic thymus* وكثيراً ما يصاب المريض بسرطان الدم *leukaemia* والغدد اللمفاوية. ومن الشواهد الكروموسومية لهذا المرض حدوث شذوذ كروموسومى معنفاً فى الكسور *breaks* والفجرات *gaps*.



▲ (شكل ١٤٦)

فى حالة العرض الوراثى *ataxia telangiectasia* تتمدد الشعيرات الدموية فى بياض العين (غشاء المتحمة).

#### ٧- عرض مارفان *Marfan Syndrome*:

يعتبر الرئيس الأمريكى الأسبق أبراهام لنكولن *Abraham Lincoln* (١٨٠٩ - ١٨٦٥) (شكل ١٤٧) أشهر من أصيبوا بهذه الحالة التى ترجع إلى جين تركيبى يقع على الذراع الطويلة للكروموسوم رقم ١٥ (*15q*). ويؤثر هذا الجين على عدة صفات فى الشخص المصاب لا علاقة بينها وهو التأثير الذى يوصف بأنه *pleiotropic*. ويرجع حوالى ١٥٪ من الحالات إلى حدوث طفرة، ومن أعراض هذه الحالة ما يصيب الجهاز الهيكلى مثل إنحناء جانبي للعمود الفقرى *Scoliosis*، وتحذب العمود الفقرى *Kyphosis*، وكذلك استطالة الأصابع ونحوها *Arachnodactyly*، وفقد النسب الطبيعية بين أجزاء الهيكل العظمى. وهناك أعراض تصيب



(شكل ١٤٧)

الرئيس الأمريكى الأسبق أبراهام لنكولن من أشهر الذين أصيبوا بمرض مارفان. لائحة استطالة الأطراف والأصابع

الجهاز الدورى مثل ضعف الأوعية الدموية وحدوث تشوهات فى صمامات القلب والأورطة، وأعراض تصيب العين مثل زحزحة العدسة *Jens dislocation*، وقلّة النسيج الضام المرن فى عدسة العين والأورطة. وقد أشير إلى هذا المرض فى بداية هذا الفصل من الكتاب.

#### ٨- مرض السكر *Diabetes mellitus*:

ينشأ مرض السكر عن عدم قدرة خلايا الجسم على القيام بالتمثيل الغذائى للجلوكوز لإنتاج الطاقة بالقدر اللازم، وفى الحالة السوية يلعب هرمون الإنسولين دورًا أساسيًا فى عمليات التحول الغذائى للجلوكوز. ويعرف طرازان من مرض السكر هما:

#### • مرض السكر طراز I: *Type I diabetes*

ويعرف أيضا باسم (مرض السكر الطفولى *Juvenile onset diabetes*) وفيه لا تعمل الخلايا المسئولة عن إنتاج هرمون الإنسولين فى البنكرياس على الوجه الأكمل، وبالتالي يقل إنتاجها لهذا الهرمون مما يؤثر بالسلب على عمليات التحول الغذائى للجلوكوز. وتعالج هذه الحالة عن طريق الحقن اليومى بهرمون الإنسولين. وقد استطاع فريق من علماء جامعة أكسفورد تحديد عدد من الجينات المسببة لهذه الحالة منها ما يقع على الأثرع الطويلة للكروموسومات أرقام ٦، ١١، ١٨. ولمرض السكر من هذا الطراز مضاعفات عديدة.

#### • مرض السكر طراز II: *Type II diabetes*

وهو أقل ضررًا من الطراز الأول، ويصيب الأفراد فى أعمار متقدمة نسبيًا (بعد عمر ٢٥ عاما) *maturity-onset diabetes*، وفيه يفقد الجسم قدرته على توظيف الإنسولين على رغم أن البنكرياس يفرز كميات كافية منه. وترجع هذه الحالة إلى عدم استشعار الخلايا لوجود الإنسولين بسبب فقدانها للمستقبلات *receptors* الخاصة به. ويمكن التعامل مع هذه الحالة عن طريق إعطاء عقاقير عن طريق الفم تعمل على جعل الخلايا تكتسب قدرة أكبر على استشعار وجود الإنسولين، بالإضافة إلى بعض الضوابط فى نظام التغذية والتحكم فى الوزن. وقد دلت بعض الدراسات على أن جينا يقع على الكروموسوم رقم (٧) يقف خلف الإصابة بأحد أشكال هذا الطراز من مرض السكر.

#### ٩- وزن الجسم *Body weight*

تتخذ الجهات المرجعية ما يعرف باسم معامل كتلة الجسم *Body Mass Index (BMI)* لتحديد الوزن المناسب للفرد. ويستخرج هذا المعامل من قسمة وزن الفرد بالكيلوجرام على مربع طول الفرد بالمتري. فعلى سبيل المثال إذا كان لدينا فرد وزنه ٨٠ كيلوجرام، وطوله ١,٧٩ متر فإن معامل كتلة الجسم

$$25 = \frac{80}{3,2} = \frac{80}{(1,79)^2} = BMI$$

وهناك اتفاق على أن وزن الشخص يكون طبيعيا إذا كان هذا المعامل يتراوح بين ٢٠ ، ٢٥، ويعتبر الشخص زائد الوزن *over weight* إذا تراوح هذا المعامل بين (٢٥ - ٣٠)، ويعتبر الشخص بدينا *obese* إذا كان معامل كتلة الجسم ٣٠ فأكثر. ومن المتفق عليه أن هناك عوامل عدة تتحكم فى تحديد وزن الجسم مثل مقدار وطبيعة الغذاء الذى يتناوله الفرد، وكذا مقدار السعرات التى يستهلكها، فضلا عن تأثير بعض الهرمونات.

ولزيادة وزن الفرد تأثير ضار على الصحة، حيث إنها تزيد من فرص الإصابة بزيادة ضغط الدم ومرض السكر والسكتة الدماغية *stroke*، والشعور بالاختناق أثناء النوم *sleep apnea* وتكون حصى المرارة *gallstones*. وقد أوضحت كثير من الشواهد أن للوراثة دورا فى تحديد وزن الفرد، فكثيرا ما شاهدنا أفرادا يأكلون الكثير ولكنهم يتصفون بال نحافة، والعكس أيضا نراه من حولنا.

وقد كان اكتشافا عظيما عندما اكتشف العالم (جيفري فريدمان) *Jeffery Friedman* - من جامعة روكفلر *Rockefeller University* الأمريكية - الجين المسئول عن إنتاج هرمون يعرف باسم (ليبتين *leptin*) يجعل على عدم زيادة الوزن وذلك في عام ١٩٩٤. وقد أوضحت الأبحاث العلمية أن تناول الطعام يحفز الخلايا الدهنية *adipocytes* على إفراز هرمون الليبتين (شكل ملون ١٤٨) الذي ينساب إلى مجرى الدم ويصل إلى الخلايا العصبية في منطقة معينة في تحت المهاد *hypothalamus* بالمخ تعرف باسم النواة المقوسة *arcuate nucleus*. ويرتبط الليبتين بمستقبلات خاصة على أسطح هذه الخلايا العصبية. ويحفز ذلك هذه الخلايا على إفراز هرمون يعرف باسم *melanocyte stimulating hormone (MSH)*. يصل هذا الهرمون الأخير إلى خلايا عصبية أخرى في تحت المهاد خارج منطقة النواة المقوسة، حيث يرتبط بمستقبلات خلوية أخرى تعرف باسم *melanocortin-4 receptors (MC4R)*. ويعمل هذا الارتباط الأخير على إرسال إشارات تحبط الشهية للطعام وتزيد من التمثيل الغذائي للطعام بما لا يسمح بتخزينه على هيئة دهون بالجسم. وعلى ذلك فإن الليبتين يعمل بصورة غير مباشرة على إنقاص الوزن.

وعلى العكس من ذلك فإن نقص هرمون الليبتين يحفز خلايا عصبية في منطقة النواة المقوسة على إفراز مادة تعرف باسم *neuropeptide Y* تزيد من الشهية للطعام.

وقد حفزت معرفة هذه الآلية على التعامل مع حالات البدانة بالحقن اليومي بالليبتين. وقد نجح هذا الأسلوب مع الحالات التي كان ينقصها هذا الهرمون وليس مع جميع حالات البدانة. فعلى سبيل المثال الذين تنقصهم مستقبلات الليبتين لن يستجيبوا للحقن بهذا الهرمون.

وتتضح العلاقة بين وزن الجسم والجينات إذا أدركنا أن المستقبلات التي أشرنا إليها في السابق يرتبط وجودها بوجود الجينات السوية المسئولة عن تكوينها.

#### ١٠ - الشيخوخة المبكرة *Accelerated aging disorders*:

هناك مجموعة من الاضطرابات في النواحي التركيبية والوظيفية التي تصيب الجسم وتؤدي إلى الشيخوخة المبكرة، وتختلف هذه الاضطرابات من عرض مرضى إلى آخر، ومن ثم تعرف هذه الحالات مجتمعة باسم *Segmental Progeroid Syndromes*، ويؤدي معظمها إلى الوفاة في سن مبكرة.

وفي العرض الذي يعرف باسم *Rothmund-Thomson Syndrome* لا يتأثر عمر الفرد، ولكن المصاب يبدو أصغر أو ذا شعر رمادي ويصاب بالكاتاركت والسرطان وهشاشة العظام في سن مبكرة. وفي العرض الذي يعرف باسم *Hutchinson-Gilford Syndrome* (شكل ملون ١٤٩) تبدو ملامح الشيخوخة على الطفل متفلا في تجاعيد الوجه وتصلب الشرايين. ويتوفى المصاب إثر أزمة قلبية أو سكتة دماغية في نحو سن الثالثة عشرة. وفي العرض الذي يعرف باسم *Werner Syndrome* تظهر الأعراض عادة قبل سن العشرين، ويتوفى المصاب في نحو الخمسين متأثراً بمجموعة من الأمراض مثل تصلب الشرايين والبول السكري وهشاشة العظام والكاتاركت فضلا عن ظهور تجعد الجلد والصلع والشعر الرمادي.

ومن الجدير بالذكر أن خلايا جسم الشخص السوي يمكنها أن تتكاثر في الأطباق الزجاجية اعتماداً على محاليل معينة، وذلك نحو خمسين مرة، أما خلايا الأفراد المصابين بحالات *Segmental Progeroid Syndromes* فهي لا تنقسم سوى عدد من المرات يتراوح بين ١٠ - ٣٠ قبل أن تموت.

وقد لقي موضوع العلاقة بين طول العمر وطبيعة الجينوم دراسات عدة. وقد أجريت بعض الدراسات على جينوم من تعدت أعمارهم مائة العام *Centenarians*. وقد وجد أنه غالبا ما يكون أبناء وأحفاد هؤلاء ذوى أعمار طويلة أيضا. وتشير بعض الدراسات إلى أن أجزاء من الكروموسوم رقم (٤) لها علاقة بطول العمر، ولكن من المؤكد أن الظروف البيئية أيضا لها أثر كبير في مدى طول العمر.



### ١١ - فقد السمع *Hearing loss*:

تعتمد كثير من النتائج حول العلاقة بين الجينات وفقدان السمع على دراسات أجريت على عائلة في كوستاريكا *Costa Rica* (في أمريكا الوسطى) وعلى عدد من سكان الشاطئ الشمالي لجزيرة بالي *Bali* (في إندونيسيا)، وكلهم مصابون بالصمم *Deafness*. وفي الدراسة التي تمت على ثمانية أجيال من عائلة كوستاريكا - والتي أجراها في عام ١٩٩٢ فريق من العلماء بقيادة العالم (بيرو ليون *Pedro E. Leon*) - اتضح أن سبب الصمم يرجع إلى جين يقع على الكروموسوم رقم (٥) مسئول عن إنتاج بروتين يلعب دوراً هاماً في بناء البروتين المعروف باسم *Actin*، وهذا بدوره يدعم الخلايا الشعرية *hair cells* الموجودة في القوقعة *cochlea* بالأذن الداخلية، وغياب هذا الدعم عن الخلايا الشعرية يجعلها غير قادرة على استشعار الموجات الصوتية. وفي الدراسة التي أجريت على مجموعة سكان جزيرة بالي - والذين كانوا يعتمدون على الإشارة للتفاهم فيما بينهم - اتضح ارتباط الصمم لديهم بجين يقع على الكروموسوم رقم (١٧).

### ١٢ - الجلوكوما *Glaucoma*:

ينشأ هذا المرض عن تزايد ضغط السائل داخل مقلة العين إلى حد يضر بشبكية العين والعصب البصري. وقد تصيب هذه الحالة الأطفال *juvenile-onset glaucoma* أو البالغين *adult-onset glaucoma*. وقد أوضحت بعض الدراسات ارتباط الحالة الأولى بجين يقع على الكروموسوم رقم (١)، وارتباط الحالة الثانية بجين يقع على الكروموسوم رقم (٣).

### ١٣ - تحلل البقعة الصفراء في شبكية العين *Macular degeneration*:

يرتبط أحد طرز هذه الحالة المعروف باسم *Stargardt's disease* بجين يقع على الكروموسوم رقم (١)، وهذا الجين مسئول عن إنتاج *ATP-binding cassette transporter retinal protein (ABCR Protein)* يعمل على تفعيل جزيء *ATP* لإنتاج الطاقة اللازمة لنقل الجزيئات عبر الأغشية الخلوية لخلايا الشبكية.

### ١٤ - الزيادة العائلية في كولسترول الدم *Familial hypercholesterolemia*:

تعزى هذه الحالة إلى نقص في مستقبلات البروتينات الدهنية منخفضة الكثافة *Low density lipoproteins* ينتج عنه زيادة الكولسترول في الدم وظهور مبكر لأمراض القلب. ويعزى عدم تكون المستقبلات إلى حدوث طفرة معينة.

### الأمراض الوراثية والأصول العرقية

أوضحت الدراسات الإحصائية شيوع الأمراض ذات الجينات المتنحية على الكروموسومات الجسمية في أصول عرقية بشرية معينة. ويوضح الجدول الآتي بعضاً من هذه الأمراض وارتباطها بأصول عرقية معينة:

#### *Ethnic associations with autosomal recessive diseases*

Disease	Ethnic group(s)
Beta-thalassaemia	Cypriots, Greeks, Italians, Thais, Indians, Chinese, Turkish, U.S. blacks
Sickle cell disease	African blacks, Arabs, West Indians
Tay-Sachs disease	Ashkenazi Jews
Gaucher disease	Ashkenazi Jews
Bloom syndrome	Ashkenazi Jews
Adrenogenital syndrome	Eskimos
Severe combined immunodeficiency	Apache Indians
Cystic fibrosis	Caucasians

كما يوضح الجدول الآتي اختلاف شيع المرض الثالاسيميا (الخلطاء) في الأصول العرقية المختلفة:

#### Estimates of beta-thalassaemia heterozygote frequency in various ethnic groups

Ethnic group	Carrier frequency
Cypriots	1/6
Greeks	1/14
Italians	1/10 - 1/50
Indians	1/6 - 1/50
Turkish	1/50
Thais	1/10 - 1/50
Chinese	1/50
U.S. blacks	1/70

ويوضح الجدول الآتي اختلاف استجابة الجسم للعقاقير في المجموعات العرقية المختلفة حيث تشجع المشاكل المترتبة على التعامل مع عقاقير معينة في مجموعات بشرية دون أخرى:

#### Ethnic variations in some pharmacogenetic disorders

Disorder	Ethnic group	(%) Frequency
Slow acetylation	Europeans	50
	Oriental	10
Pseudocholinesterase variants	Europeans	<1
	Eskimos	1-2
G6PD deficiency	N-Europeans	0
	S-Europeans	≤25
Hypolactasia	Europeans	<20
	Asians	100
Atypical ADH	Europeans	5
	Oriental	85

ومن المعلوم أن الإنسان الحالي يتبع نوعاً واحداً يعرف علمياً باسم *Homo sapiens*، ويتبع هذا النوع سلالات *races* عديدة، ولكن أفراد أي من هذه السلالات يمكنها التزاوج معاً وإنتاج نسل، وأصحاب السلالة الواحدة لهم أصل مشترك *a common ancestry* وصفات جسمية مميزة *physical characteristics* ولا تعتبر اللغة والثقافة المشتركة من الصفات التي يعول عليها في تحديد السلالة.

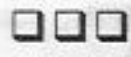
وكثيراً ما يحدث اختلاط بين السلالات من خلال الزواج الموائب للسفر والهجرة والغزو والاستيطان مما أضحي معه تعيين السلالات عن بعضها البعض عملاً متعزراً في كثير من الأحيان.

ومن الصفات التي يعتمد بها في تحديد السلالات البشرية نذكر الشعر والبشرة وشكل الرأس وطول الجسم وملامح الوجه خاصة الأنف والشفة والفك وشكل العين ولونها.

ومن السلالات البشرية نذكر ما يلي: (المعلمة) ليمية كالتالي: زيمبا بوانغوا، وبيد ما كالتالي: كالتالي، وسيمبا كالتالي

Negrillo	Patagonian
Bushman	Turko
Negro	Tatar
Bantu	Northern Mongol
Negrito	Southeastern Asiatic
Melanesian and Papuan	Ainu
Nigratian	Polynesian and Micronesian
Australian	Hindu
Dravidian	Arab
Eskimo	East African
Ugrian	Mediterranean
Lapp	Alpine
North American Indian	Northeastern European
Central and South American Indian	Northwestern European

Group	Percentage
1	100
2	170
3	1
4	5-1
5	0
6	100
7	100
8	100
9	100
10	100
11	100
12	100
13	100
14	100
15	100
16	100
17	100
18	100
19	100
20	100
21	100
22	100
23	100
24	100
25	100
26	100
27	100
28	100
29	100
30	100
31	100
32	100
33	100
34	100
35	100
36	100
37	100
38	100
39	100
40	100
41	100
42	100
43	100
44	100
45	100
46	100
47	100
48	100
49	100
50	100





## الفصل السابع التعامل مع الأمراض الوراثية

حفلت العقود الأخيرة بالاهتمام بالأمراض الوراثية سواء على المستوى الطبي حيث أنشئت مراكز خاصة - بعضها ملحق بالمستشفيات الجامعية - للتعامل الإكلينيكي والمعلمي مع حالات الأمراض الوراثية، أو على المستوى الاجتماعي والإنساني من حيث إنشاء دور للمعاقين ومنهم المصابون بأمراض وراثية يهدف رعايتهم نفسياً، إلا أن الأمر يحتاج إلى مزيد من الرعاية لهؤلاء من مختلف النواحي الطبية والاجتماعية وأيضاً المالية.

ومن الجدير بالذكر أن أول عيادة للأمراض الوراثية في العالم أنشئت في ولاية نيويورك بالولايات المتحدة الأمريكية على يد الطبيب تشارلس ديفينبورت *Charles B. Davenport* في عام ١٩١٠. وفي المملكة المتحدة أنشئت أول عيادة للأمراض الوراثية في عام ١٩٤٦ على يد الطبيب (جون فراسر روبرتس) *John Fraser Roberts*.

إن معالجة مشاكل الأمراض الوراثية تحتاج في بعض الأحيان إلى إنشاء نظام للمسح الوراثي *Genetic Screening*. وإنشاء مراكز للاستشارات الوراثية *Genetic Counseling*. كما أن الأمر يحتاج إلى إنشاء نظام لتشخيص الأمراض الوراثية في الأجنة حماية للمجتمع والأسر من تزايد أعداد المصابين بالأمراض الوراثية. وقد لقي هذا الاتجاه اهتماماً عالمياً وخصصت دورة علمية باسم *Prenatal Diagnosis* تصدرها دار نشر عالمية شهيرة هي *Wiley Medical Publication* في المملكة المتحدة والولايات المتحدة الأمريكية. وتحتاج الرعاية المتكاملة لقضايا الأمراض الوراثية إلى العمل على توفير الخبرات البشرية المؤهلة والمستلزمات العلمية اللازمة لإجراء التشخيص المعلملي، ويحتاج أيضاً إلى إنشاء برامج تهدف إلى التخفيف من معاناة المصابين ومحاولة دمجهم كعناصر فاعلة في المجتمع بقدر الإمكان، وكذا تخفيف العبء عن أسرهم.

ويبقى نقص التمويل حائلاً دون تنفيذ كثير من الطموحات في هذا الصدد، ويقترح أن تلعب شركات التأمين دوراً أساسياً في التغلب على هذه الصعوبة. وأذكر هنا نداء صدر في بريد جريدة الأهرام في ٢٩ مايو ٢٠٠٥ من طبيبة بوحدة الوراثة بمستشفى أطقال أبو الريش الجامعي تطلب فيه التبرع للمرضى المترددين على الوحدة الذين يبلغ عددهم - كما قالت - ٧٨٠٠ مريض سنوياً!!

ومن المهم أن يدرك الفرد أهمية اللجوء إلى الطبيب المتخصص في الوراثة وإجراء تحليل كروموسومي إذا ما واجه بعض المشاكل الطبية مثل الإجهاض أو ولادة جنين متوفى أو الإصابة بالعقم أو السرطان أو إذا ما أصيب وليد له بالتخلف العقلي أو كانت ملامحه غير سوية.

ولا شك أن نشر الوعي العلمي بين جموع الناس بآليات الإصابة بهذه الأمراض وأعراضها وطرق التعامل معها والاحتمالات الواردة لتخفيف تداعياتها يعتبر واجباً، إذ إن هذا الوعي يشكل جبهة مواجهة ضد هذه الأمراض التي طالما أشاعت اليأس لدى بعض الأسر، كما أنها طالما كانت سبباً لشيوع الخرافة حول أسبابها ومحاولة التخلص منها.

وقد أوضحنا في الفصل الثالث كيف أن الإشعاع المؤين وبعض المواد الكيمائية تؤدي إلى طفرات يمكن أن تسبب خلافاً في الحمض النووي *DNA*، وهذه الطفرات تورث إلى الأجيال القادمة إذا ما أصابت الخلايا التناسلية. ومن هنا يجب تجنب هذه المؤثرات البيئية الضارة. وتتحدد بعض مصادر هذا التعرض في الأمثلة الآتية:

- العمل في صناعات معينة تقتضي التعرض إلى مواد مطفرة، دون أخذ احتياطات الأمن الصناعي الواجبة في هذا الشأن.
- التعرض لأساليب معينة في العلاج الطبي مثل العلاج الكيماوي *Chemotherapy* والعلاج بالإشعاع *Radiotherapy*.

• التعرض للأسلحة التي تطلق إشعاعا.

• التعرض لبعض العناصر المشعة مثل البلوتونيوم والسيزيوم.

• التعرض للحوادث ذات العلاقة بتسرب الإشعاع كما في حالة انفجار المفاعل رقم (٤) reactor في تشيرنوبل \_ أوكرانيا الذي وقع في يوم ٢٥ أبريل ١٩٨٦ ونتج عنه زيادة حالات سرطان الغدة الدرقية لدى الأطفال فضلا على ٢٨ حالة وفاة عقب الحادث نتيجة الإشعاع الذي تعرضوا له. وفي عام ٢٠٠٢ رصد أحد المراكز الصحية الذي تابع أطفال تشيرنوبل *Children of Chernobyl* حدوث طفرة في الكروموسوم رقم (٧) لديهم.

• العمل في معامل الأبحاث وصناعات الأسلحة والمراكز الطبية ذات العلاقة بالإشعاع.

• استخدام مواد تجميل أو ملابس وأدوات منزلية ذات طبيعة إشعاعية.

وتجدر الإشارة هنا إلى أن التعرض لأشعة (X) للأغراض الطبية ووفق المعايير المحددة في هذا الصدد لا تشكل خطراً على الإنسان.

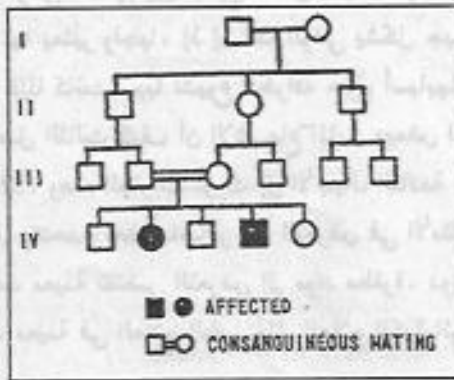
• تفاوت حساسية الأفراد عند تعرضهم للمواد الضارة، وقد يعتمد ذلك على فروق وراثية *genetic variants*، وفي هذه الحالة يمكن إجراء مسح *Screening* بشأنها لاستبعاد الذين لديهم هذه الحساسية. وعلى سبيل المثال فإن هذه المتابعة تجرى في الولايات المتحدة الأمريكية مع العاملين في مجال عنصر البيريليوم *Beryllium* حيث يعاني البعض من مرض يعرف باسم: *berylliosis* أو *Chronic Beryllium Disease (CBD)*.

وفيما يلي بعض المحاور التي يجب الأخذ بها من أجل السيطرة بقدر الإمكان على الحالات المرضية الواقعة أو المحتملة لتقليل من التداعيات غير المرغوبة للأمراض الوراثية.

• التوعية لدى عموم الناس بالجوانب المختلفة للأمراض الوراثية، وتشجيعهم على ارتباد مراكز الاستشارات الوراثية؟

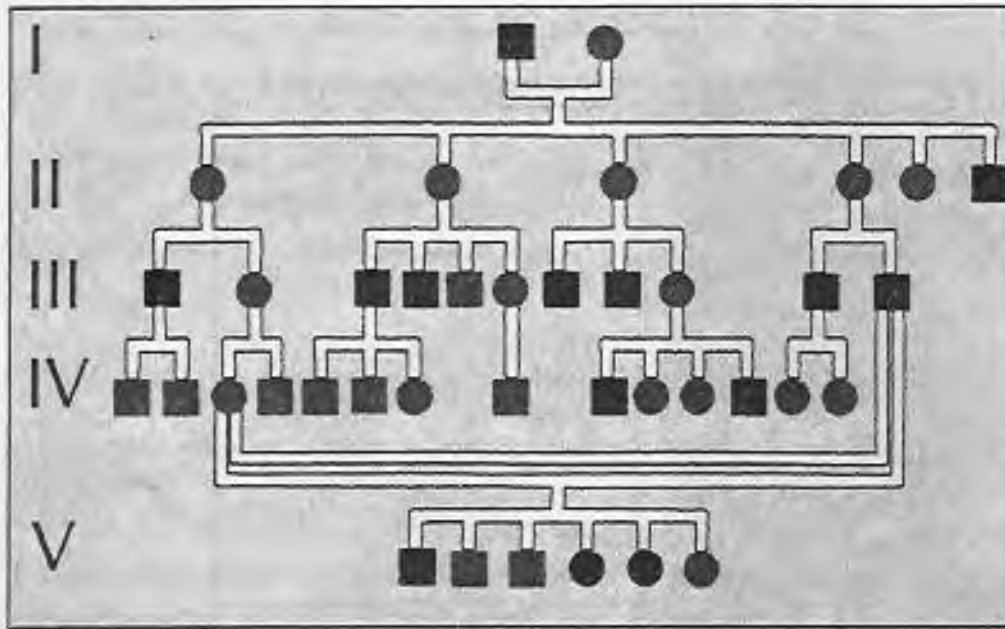
• إقامة جهاز تنفيذي متخصص في عمليات المسح الوراثي.

• التحذير من عواقب الزواج بين الأقارب، حيث إن ذلك قد يظهر أثر جينات مرضية شائعة في الأسرة ولم تكن ذات فعالية ظاهرة عند الأبوين، ولكنها تظهر المرض حال تجمع هذه الجينات في نسلهما، كما هي الحال في خريطة العائلة (شكل ١٥٠). وتوضح خريطة العائلة (شكل ١٥١) توريث مرض جفاف وحرشفة الجلد *Ichthyosis* الذي أشير إليه في الفصل السادس. ويتضح من الخريطة شيعوع هذا المرض بين ذكور وإناث) نسل العائلة في الجيل الرابع بسبب زواج الأقارب *Consanguineous mating*. ومن المفترض عدم شيعوع المرض في الإناث لأن المرض لا ينتج إلا في حالة وجود الجين بصورة مزدوجة. ولكن زواج الأقارب تسبب في شيعوعه بينهن.



(شكل ١٥٠)  
خريطة عائلة تتناول توريث صفة متنحية بقع الجين الخاص بها على كروموسوم جسي autosome زواج الأقارب اظهر الصفة التي تم تكن ظاهرة في الأبوين

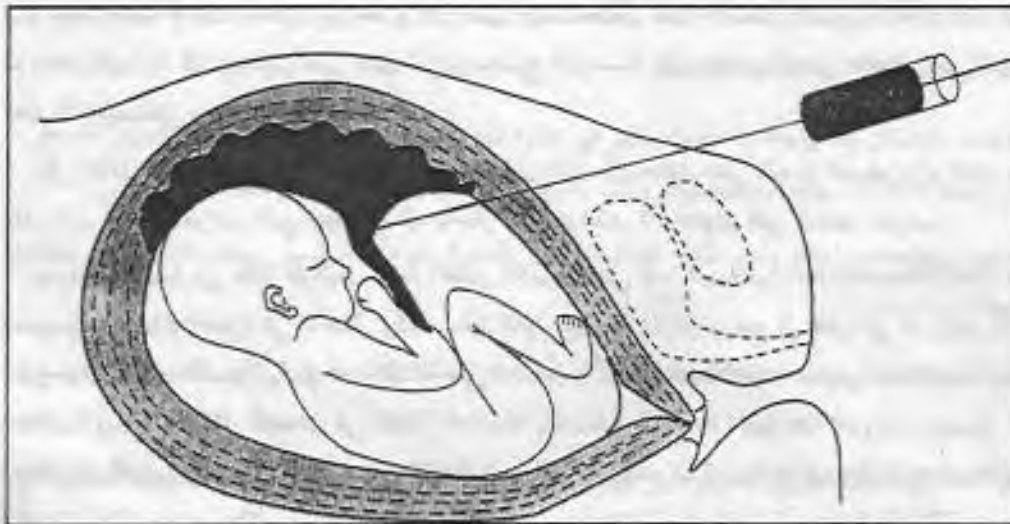
• إجراء فحوص تشخيصية للجنين عندما يكون هناك تخوف مبرر من مرض معين. وتستخدم في ذلك الموجات فوق الصوتية *Ultrasound* أو فحوص كروموسومات الجنين *Karyotyping*. ويتم الحصول على الخلايا لهذا الغرض بتقنية تعرف باسم *amniocentesis* تشمل أخذ عينة من السائل الأمنيوتي *Amniotic fluid* (١٠ - ٢٠ سم<sup>٣</sup>) المحيط بالجنين عن طريق حقنة تحقن من خلال جدار



(شكل ١٥١)

خريطة عائلة لتورث المرض الوراثي Ichthyosis وفيه يقع الجين على الكروموسوم X زوج الأقارب بين الرجل من الجيل الثالث والأنثى من الجيل الرابع أظهر المرض في الإناث (في الجيل الخامس).

بطن الأم الحامل (شكل ملون ١٥٢) وذلك بعد الأسبوع الخامس عشر للحمل، ثم تنمى الخلايا الموجودة بالسائل - والتي مصدرها الجنين - في أطباق زجاجية، ويجرى للخلايا تقنية إظهار كروموسوماتها مصبوغة لكشف أى خلل يكون موجود بها، كما يجرى للسائل تحاليل بيوكيميائية *Biochemical tests* وهو إجراء يستغرق مدة تتراوح بين ٤-٦ أسابيع. وهناك تقنية أخرى تعرف باسم *Chorionic Villus Sampling*، وفيها تؤخذ العينة من غشاء الكوريون المحيط بالجنين (شكل ملون ١٥٣) في فترة مبكرة من عمر الجنين (في الأسبوع الثامن) وإجراء التحاليل المطلوبة في وقت مبكر من عمر الجنين، مما يعطى فرصة أفضل لتنفيذ القرار المناسب. ومن ناحية أخرى يمكن إجراء منظار جنيني *Fetoscopy* يسمح للطبيب برؤية الأوعية الدموية للجنين وهو في الرحم وأخذ عينة من دم الحبل السرى *Percutaneous umbilical blood sampling (PUBS)* (شكل ١٥٤). ويساعد ذلك في تشخيص بعض الحالات المرضية مثل الهيموفيليا والأنيميا المنجلية. ويمكن علاج الحالات المرضية للجنين عن طريق الجراحة أو نقل الدم أو إعطائه بعض المكملات اللازمة لنموه. وقد يقتضى الأمر في بعض الحالات اتخاذ قرار بإنهاء الحمل.



(شكل ١٥٤)

أخذ عينة من دم الحبل السرى PUBS



ويوضح الجدول الآتي بعض الأمراض الوراثية التي يمكن تشخيصها في الأجنة البشرية قبل ولادتها:

*Some genetic disorders for which prenatal diagnosis available*

*Thalassaemia:  $\alpha$ ,  $\beta$*   
*Haemophilia A, B*  
*Cystic fibrosis*  
*Huntington disease*  
*Adult polycystic kidney disease*  
*Fragile X mental retardation*  
*Duchene muscular dystrophy and a number of other muscular dystrophies*  
*Retinoblastoma*  
*Phenylketonuria*  
*Ornithine transcarbamylase deficiency*  
*Other less common disorders*

ويشير تشخيص الأمراض الوراثية قبل الولادة جدلاً واسعاً في المجتمعات، فالبعض يرى ضرورة إجهاض الجنين إذا كان المرض على درجة كبيرة من الخطورة، وهنا يثار عدد من الأسئلة منها: ما هي الحالات المرضية التي تعتبر خطيرة وتبرر بالتالي إجراء الإجهاض؟ ومنها ما هو التوقيت في عمر الجنين الذي بعده لا يجوز إجهاضه. ففي المملكة المتحدة على سبيل المثال لايجوز إنهاء الحمل إذا ما تعدى عمر الجنين ٢٤ أسبوعاً.

وكثيراً ما ساعد التشخيص قبل الولادة في تجنب إصابة الوليد بالحالة المرضية، فعلى سبيل المثال إذا أثبت تحليل الحمض النووي وجود الحالة المرضية المعروفة باسم *Congenital adrenal hyperplasia* - والتي تؤدي إلى تضخم البظر والشفرين في الأعضاء التناسلية الخارجية للوليدة + *Virilization* - تعطى الأم جرعات من عقار *dexamethasone* طوال فترة الحمل مما يحول دون ظهور هذه الأعراض على الوليدة.

وهناك أسلوب آخر يعتمد على تطبيق تكنولوجيا الحمض النووي وتقنية الإخصاب في الزواج *in vitro fertilization* حيث يتم إخصاب عدد من البويضات بالحيوانات المنوية في أطباق زجاجية خارج جسم الأنثى. وبذا يتم الحصول على عدد من الأجنة، ثم تؤخذ خلية أو عدد محدود من خلايا كل جنين ليستخلص منها الحمض النووي *DNA* الذي تجرى مضاعفته بتقنية *PCR* ثم يختبر فيما إذا كان يحتوي على جين المرض موضوع الدراسة باستخدام المجس *Probe*. وفي النهاية يزرع الجنين المعافي في رحم الأم ويستغنى عن باقي الأجنة.

وفي حالة الأمراض الوراثية المتنحية يختار الجنين الذي لا يحتوي على الجين المرض، أو الذي يحتوي على نسخة واحدة منه. وفي حالة الأمراض التي جينها سائد يختار الجنين الذي لا يحتوي على الجين المرض.

وسننطى فيما يلي مثالا لتوظيف تقنية الفصل الكهربى على لوح الجيلاتين *Gel Electrophoresis* في تشخيص مرض التليف الحوصلى *Cystic fibrosis* في الأجنة. وكما سبق القول فإن هذا المرض يرجع إلى طفرة في البروتين (*CFTR*) تشمل فقد قاعدتين نيروجينيتين في الشفرة رقم ٥٠٨ الدالة على الحمض الأميني *phenylalanine*. وفي هذه الطريقة يستخلص حمض *DNA* من الخلايا ويجرى إكثار للحمض في المنطقة المحيطة بالشفرة رقم ٥٠٨ لجين هذا البروتين، وذلك اعتماداً على بوادي *primers* معدة لهذا الغرض وتقنية *PCR* التي تحدثنا عنها من قبل. ويوضح شكل (١٥٥) صورة للوح الجيلاتين الذي أجرى عليه الفصل الكهربى وذلك بعد صبغته بصيغ *ethidium bromide*. وفيما يلي بيان بالحارات *lanes* المختلفة:

(شكل ١٥٥)

الكشف المبكر عن الإصابة بمرض التليف الحوصلي  
cystic fibrosis في الجنين. الصورة للجيلاتين بعد  
انتهاء عملية التفريد الكهربى electrophoresis  
وصباغته باستخدام ethidium bromide

الحارة رقم (١) تخمس الدليل الذى يرجع إليه marker فى تقدير أحجام  
أشرطة العينات.

الحارة رقم (٢) لاتحوى عينة DNA ضابطة.

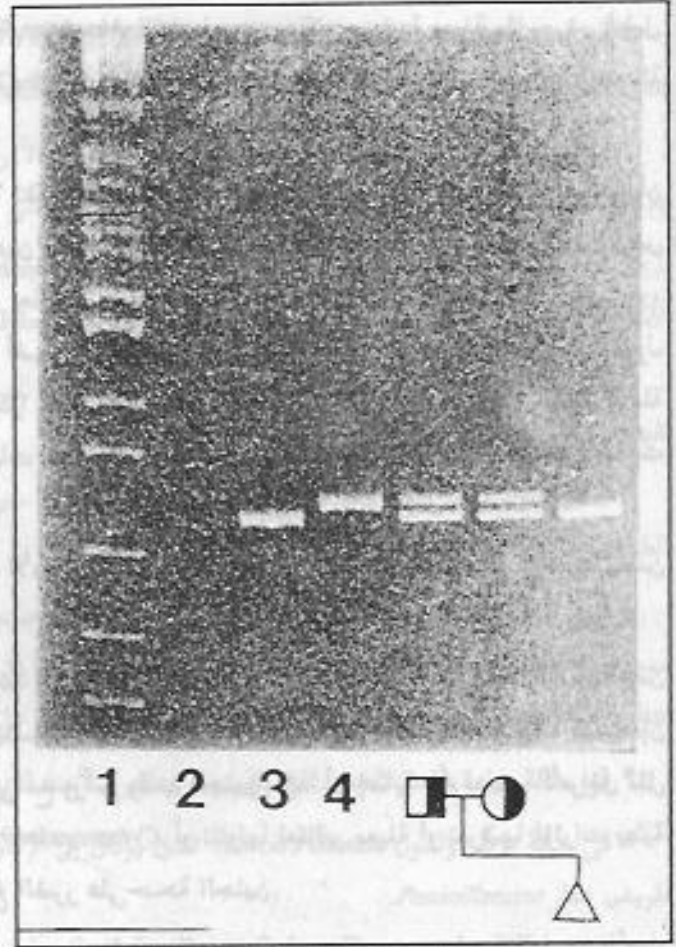
الحارة رقم (٣) عينة ضابطة نقية للطفرة  $\Delta F508$ .

الحارة رقم (٤) عينة ضابطة نقية سوية *normal control*. لاحظ أن  
الحارات (٥)، (٦)، (٧) تتماشى مع خريطة العائلة الموضحة أسفل  
صورة لوح الجيلاتين.

الحارتان رقم (٥، ٦) للأب والأم وهما خليلتان فى سقة التليف الحوصلى،  
وقد ظهر لكل منهما فى لوح الجيلاتين شريط علوى (للجين السوى)  
وشريط سفلى (للجين المرضى  $\Delta F508$ ).

الفرق بين حجم الشريطين ثلاث نيوكليوتيدات فقط

الحارة رقم (٧) تخمس الجنين (حيث أخذت عينة من حملات الكوريون)  
الذى أشير إليه فى خريطة العائلة بالرمز  $\Delta$ . للجنين فى الجيلاتين  
شريط واحد سفلى مما يدل على أنه نقى فى الجين  $\Delta F508$  وأن  
المرض سيظهر عليه.



الحارة (١): وتشمل حمض DNA الدليل marker الذى يحدد حجم الباندات فى الموقع المختلفة.

الحارة (٢): فارغة كحارة ضابطة *Control*.

الحارة (٣): عينة ضابطة نقية *Homozygous* فى الطفرة (٥٠٨).

الحارة (٤): عينة ضابطة طبيعية (ليس بها الحالة المرضية).

الحارتان (٥)، (٦): وهما خاصتان بالأب والأم، حيث يظهر فى حارة كل منهما (٢ باند)، العليا منهما للجين الطبيعي،  
والسفلى للجين المحتوى على الطفرة الخاصة بالحالة المرضية، وذلك بالرجوع إلى الحارتين ٣، ٤ للاستدلال.

الحارة (٧): خاصة بالجنين. ويلاحظ بها باند واحد تناظر الباند الخاص بالحارة رقم (٣) المرضية. ويدل ذلك على أن الجنين  
يحتوى على الجين الطافر بحالة مزدوجة.

ويوضح الرسم أسفل لوح الجيلاتين خريطة العائلة حيث يمثل كل فرد أمام الحارة الخاصة به فى لوح الجيلاتين لتسهيل  
الاستدلال.

وقد أوضحنا فى الفصل الخامس مثالا لتطبيق تكنولوجيا البيولوجيا الجزيئية فى تشخيص مرض الأنيميا المنجلية فى  
الأجنة.

• وضع نظام يضمن عمل فحوص لحديثي الولادة *Newborn Screening* للكشف عن حالات مرضية معينة مثل مرض فينيل كيتون يوريا *Phenylketonuria* والأنيميا المنجلية *Sickle Cell Anemia*. ويتيح ذلك اتخاذ إجراءات مبكرة للسيطرة على الحالة المرضية.

• الكشف عن الحاملين *Carriers* للجينات المرضية الذين لا تظهر عليهم الصفة المرضية، ويساعد ذلك على اتخاذ القرار بشأن عدم الزواج فيما بينهم، فإذا كان الزوج قد حدث فإن الزوجين ينصحان بعدم الإنجاب، كما يحدث مع الحاملين لجين مرض *Tay-Sachs*، وكذا في تخفيف بعض الأعراض المرضية التي قد يعاني منها الحاملون للجين (بصورة خفيفة) في بعض الحالات، كذلك فإن اتباع هؤلاء لقيود وضوابط معينة قد يحول دون وقوع أضرار متوقعة، فالحاملون مثلاً للجين العائلي لزيادة الكوليسترول في الدم *Familial hypercholesterolemia (FH)* معرضون مبكراً لتعاعب الشريان التاجي *Coronary artery* الذي يغذي عضلة القلب، ولذا فإن قيوداً على تدخين السجائر ومحتوى الوجبات الغذائية واتباع برنامج للتدريبات الرياضية يحول دون حدوث هذه المخاطر في الشريان التاجي.

• إعداد سجلات وافية ودقيقة على مستوى قومي لحالات الأمراض الوراثية بحيث تغطي المتوفين منهم أيضاً، بحيث يضمن لهذه المعلومات السرية احتراماً لخصوصية الأفراد والعائلات.

• تسجيل التاريخ الصحي للأمهات، حيث إن هناك أمراضاً إذا ما أصابت الأم فإنها تشكل خطراً على صحة الجنين، ومن أمثلتها مرض السكر *Diabetes mellitus* من الطراز (A) الذي يشكل أخطاراً على الأطراف والقلب والأنبوبة العصبية، كذلك فإن مرض الصرع إذا كان يصيب الأم فإنه قد يسبب تشوهات في مخ ورأس وقلب الجنين، كما أن إصابة الأم ببعض الأمراض مثل الحصبة الألمانية *rubella* أو فيروس سيتوميكفالو *Cytomegalovirus (CMV)* أو تناولها لعقاقير معينة أو تعرضها لمؤثرات بيئية مثل الإشعاع وبعض المواد الكيميائية وجد أنها تؤثر تأثيراً بالغ الضرر على صحة الجنين.

وقد أدركت الدول المتقدمة أهمية إنشاء نظام كامل للاستشارات الوراثية *Genetic Counselling* يسهم في التقليل من الأعباء الناتجة عن تفاقم وشيوع الأمراض الوراثية على رغم التكلفة الاقتصادية العالية اللازمة لدعم برامج المسح الوراثي، ذلك أنه - على سبيل المثال - تكلفة المسح الوراثي لعشرة آلاف طفل لاكتشاف حالة واحدة لمرض فينيل كيتون يوريا تقل عن تكاليف رعاية مريض واحد بهذا المرض طوال حياته.

على أنه يجب رفع أي إحساس بالخجل أو الذنب فيما لو كان المسح الوراثي والتسجيل الصحي للفرد أو الأسرة له جوانب غير مريحة، كما يجب رفع أي إحساس بالاستعلاء لدى البعض ممن يظنون أن وضعهم الاجتماعي رفيع المستوى يخرج بهم عن نطاق الخضوع لمثل هذه التدابير.

• توفير المتخصصين المتدربين على فحص حديثي الولادة وذلك في كافة المستشفيات والوحدات الصحية المؤهلة للتوليد.  
• توفير الأطباء المؤهلين للتعامل مع حالات الأمراض الوراثية.  
• تفسير الاحتياجات الطبية اللازمة للتعامل مع حالات الأمراض الوراثية، مع تخفيف العبء المالي اللازم لقيام المريض بتدبيرها حسب الأحوال.

ويتنوع التعامل مع توابع الأمراض الوراثية حسب طبيعة كل حالة كما سنرى من الأمثلة الآتية:

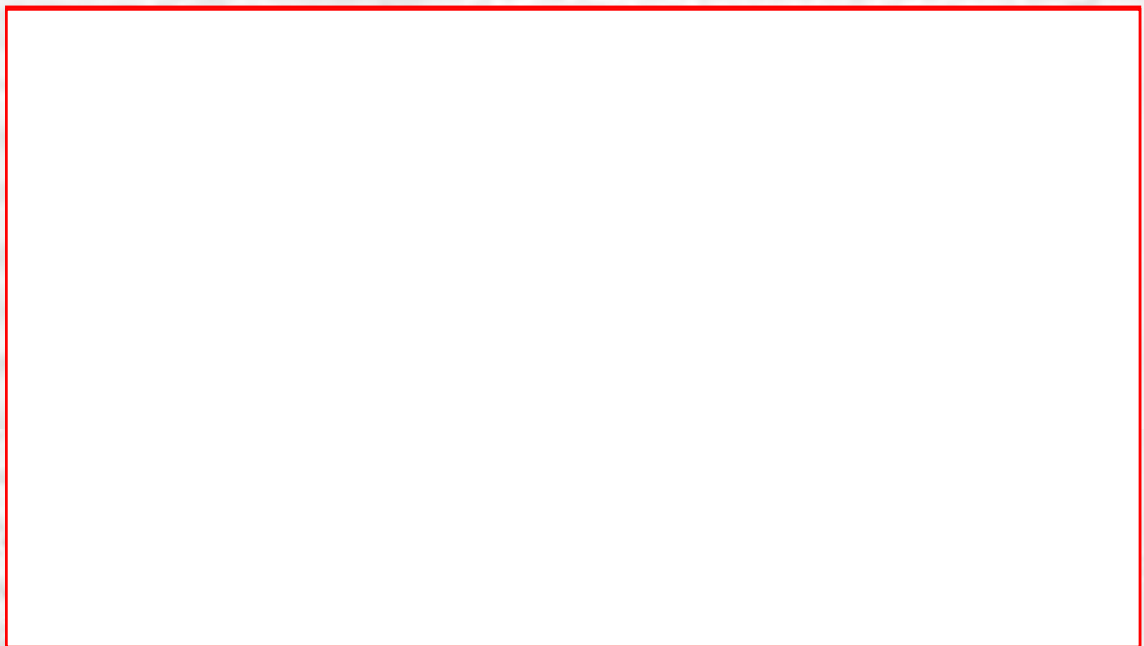
• قد يقتضى الأمر تدخلاً جراحياً كما في حالات (الشفة المشقوقة) *Clefted lip*، أو عيوب القلب الخلقية *Congenital heart diseases* أو زيادة عدد الأصابع *Polydactyly*.



- قد تحتاج بعض الحالات إلى علاج طبيعى *Physical therapy* كما فى حالة الخلل الخلقي لموضع العظم الحرقفى *Congenital hip dislocation*، أو تقوس الأصابع ونحولها الخلقي *Congenital contractural archnodactyly*.
- استخدام *B-blockers* للحيلولة دون تمدد وتمزق الشريان الأورطى *Aorta dilatation and dissection* الذى يتعرض له المصاب بـ (عرض مارفان *Marfan Syndrome*) المسئول عنه جين يقع على الذراع الطويلة للكروموسوم رقم (١٥).
- تجنب العقاقير التى تؤدى إلى تكسر خلايا الدم *hemolysis* فى حالة نقص إنزيم *glucose-6-phosphate-dehydrogenase (G6PD)* (الجين الخاص به يقع على الكروموسوم X)، مثل العقاقير المضادة للملاريا.
- تقليل كمية الحمض الأمينى فينيل آلانين *phenylalanine* إلى أدنى حد ممكن فى غذاء مرضى *phenylketonuria* بحول دون ظهور التخلف العقلى عند هؤلاء المرضى.
- حظر تناول مرضى *galactosemia* اللبن ومنتجات الألبان، حيث لاتستطيع أجسام هؤلاء المرضى إجراء التحولات الغذائية الطبيعية لسكر الجالاكتوز.
- فى الحالات التى تنتج فيها الحالة المرضية عن تراكم أحد المواد الناتجة عن التحول الغذائى يمكن إدخال هذه المادة فى مسار تحويلى بديل، ومثال ذلك إعطاء مرضى زيادة الأمونيا فى الدم *hyperammonemia* الناتجة عن نقص إنزيم *Ornithine transcarbamylase* جرعات من مركب *Sodium benzoate* تعمل على تخليص الجسم من النيتروجين من خلال مسار بديل.
- فى حالة زيادة عنصر الحديد فى الدم يجرى جرح لأحد الأوردة *phlebotomy*.
- فى حالة مرض ولسون *Wilson's disease* الذى يؤدى إلى الإضرار بالكبد والجهاز العصبى نتيجة زيادة عنصر النحاس يعطى المريض عقار *Penicillamine*.
- فى حالة مرض *Homocystinuria* الناشئ عن نقص إنزيم *Cystathionine-β-Synthase* فى الخلايا يعالج المصابون بجرعات فيتامين *B6 (Pyridoxine)*، مع تقليل الميثيونين *methionine* فى الغذاء. ويعانى المريض بهذه الحالة من تخلف عقلى وهشاشة العظم *osteoporosis* ومشاكل فى عدسة العين، مع ازدياد هذا الإنزيم فى البول والبلازما.
- فى حالة ظهور أعراض مرض *Acrodermatitis enteropathica* على الأطفال عند القطام. فإن إعطاء مركب *di-iodohydroxyquinoline* يضمن لهم الشفاء. وهو مرض وراثى جينه متنح وأعراضه تقرح الجلد وتحرقه *blistering eruption* and *scaling* فى المناطق المحيطة بالفتحات بالجسم وظهور التهاب تقيحى *paronychia* بأصابع اليدين والقدمين. ويصاب الطفل بالوهن *debility* ونقص فى النمو مع ظهور رائحة منفرة بشكل غير عادى بالبراز.
- فى حالة مرض الهيموفيليا (نزف الدم) يعطى المريض العامل رقم XIII الذى ينقصه كتعويض يؤدى إلى ضمان تجلط الدم عند حدوث جرح.
- نقص مركب  $\alpha 1$ -antitrypsin يسبب مشاكل متعددة خاصة فى الرئتين، ويمكن تدارك ذلك بإعطاء جرعات من هذا المركب.
- نقص إفراز الإنسولين لدى مرضى السكر طراز *Insulin-dependent diabetes mellitus (I)* يتم التعامل معه بإعطاء جرعات من هرمون الإنسولين.
- تم علاج بعض حالات الأمراض الوراثية عن طريق زرع الأعضاء.

• لوحظ أن الأشخاص المصابين بحالة الأنيميا المنجلية بالإضافة إلى احتواء خلايا دمائهم الحمراء على هيموجلوبين الأجنة تكون شدة الأعراض المرضية عندهم أقل حدة عما هي الحال في أولئك المصابين بمرض الأنيميا المنجلية فقط، ولهذا يعتقد أن إعادة تنشيط جين الجلوبيين الجنيني يمكن أن يقلل حدة المرض عند المصابين بالأنيميا المنجلية.

ويتضح من الأمثلة السابقة أن العلم والطب قد استطاعا التعامل بنجاح مع حالات متعددة من الأمراض الوراثية مما خفف من آثار هذه الأمراض. والآمال معقودة [ ] على تحقيق سيطرة أكبر على هذه الأمراض بفضل مزيد من التقدم العلمي في هذا المجال وبفضل جهود المؤسسات الرسمية والإعلامية؛ وشيوع الثقافة العلمية لدى الخاصة والعامة.



## المراجع References

- Alcamo, I.E. (2001) : *DNA Technology*. Harcourt Academic Press, New York.
- Alberts, S.; Bray, D.; Johnson, A.; Lewis, J.; Raff, M.; Roberts, K. and Walter, P. (1998) : *Essential Cell Biology*. Garland Publishing Inc., New York and London.
- Baer, A. (Editor) (1973) : *Heredity and Society*. The Macmillan Company, New York.
- Bonner, D. and Mills, S. (1964) : *Heredity*. Prentice - Hall, Inc., New Jersey.
- Connor, J. and Ferguson - Smith, M. (1987) : *Essential Medical Genetics*. The Alden Press, Oxford
- Cooper, G. (1997) : *Cell*. ASM Press, Washington D.C. and Sinauer Associates Inc, Massachusetts.
- Darbre, P. D. (1988) *Introduction To Practical Molecular Biology*. John Wiley & Sons Ltd, New York.
- DeRoberis, E. D. P. and DeRobertis. E.M.F. (1980) : *Cell and Molecular Biology*. Holt - Saunders - Tokyo.
- Don W. Fawcett ( 1986) . : *A Textbook of Histology*. 11<sup>th</sup> edition. W. B. Saunders Company. Philadelphia.
- Garber, E. (1972) : *Cytogenetics*. TATA McGraw - Hill Publishing Company, New Delhi.
- Green, M.; Michaelis, A. and Rieger, R. (1976) : *Glossary of Genetics and Cytogenetics*. Springer - Verlag, New York.
- Griffiths, A.; Gelbart, W. ; Millwe, J. and Lewontin, R. (2000) : *Modern Genetic Analysis*. W.H. Freeman and Company, New York.
- Hartwell, L.; Hood, L.; Goldberg, M. ; Reynolds, A. ; Silver, L. and Veres, R. (2004) : *Genetics*. McGraw - Hill, New York.
- Levine, L. (1973) : *Biology of The Gene*. The C. V. Mosby Company. Saint Louis.
- Lewis, R. (2005) : *Human Genetics*. McGraw - Hill, New York.
- Maxon, L. and Daugherty, C. (1985) : *Genetics*. WM. C. Brown Publishers, Iowa
- Mueller, R. and Young, I. (1997) : *Emery's Elements of Medical Genetics*. Churchill Livingstone, Edinburgh.
- Pai, A. (1986) : *Foundations of Genetics*. McGraw - Hill, New York.
- Schwarzacher, H. and Wolf, U. (editors) (1974) : *Methods in Human Cytogenetics*. Springer - Verlag, New York.
- Trent, R.J. (1993) : *Molecular Medicine*. Churchill Livingstone. London.
- Volpe, E. (1971) : *Human Heredity and Birth Defects*. Wiley Eastern Private Limited, New Delhi.
- Whitehouse, H. (1973) : *Towards an Understanding of The Mechanism of Heredity*. The English Language Book Society and Edward Arnold LTD London.
- Williams, J.G. and R. K. Patient (1989): *Genetic Engineering*. IRL Press, Oxford, Washington DC
- Wilson, J. (1973) : *Environment and Birth Defects*. Academic Press, New York.
- Winchester, A. (1972) : *Genetics*. Oxford & IBH Publishing Co. New Delhi.



## المؤلف

### الأستاذ الدكتور منير على عز الدين الجنزوري



- أستاذ بيولوجيا الخلية - كلية العلوم - جامعة عين شمس.
- الرئيس الأسبق لقسم علم الحيوان بكلية العلوم جامعة عين شمس.
- سافر إلى بريطانيا في عام ١٩٩٤ في مهمة علمية بمستشفى سانت ميرى في الإمبريال كوليدج بجامعة لندن.
- حصل في عام ١٩٨٧ على منحة من المجلس البريطاني لإجراء بحوث في رويال هولواي كوليدج بجامعة لندن، ثم عمل بالكلية نفسها عامي ١٩٩٠، ١٩٩٢.
- قام بالإشراف على حوالي ثلاثين رسالة جامعية للماجستير والدكتوراه.
- شارك في تحكيم حوالي ثلاثين رسالة للدكتوراه والمجستير غير تلك التي أشرف عليها.
- شارك في تحكيم أكثر من ٤٠ حالة ترقية إلى درجتي أستاذ مساعد وأستاذ بالجامعات المصرية ومراكز البحوث.
- قام بتأليف (٨) كتب في الثقافة العلمية، (٢٥) كتابا ذات خلفية علمية للطلّانغ، وشارك في تأليف (٥) كتب جامعية متخصصة.
- دعى لأحدث تليفزيونية وإذاعية لعرض مسائل علمية وذلك لما يزيد على (٨٠) تسجيلاً تليفزيونياً وإذاعياً.
- قام بكتابة حوالي ٥٠ مقالة متصلة بالثقافة العلمية في عدد من المجلات والصحف المصرية (الأهرام - أخبار اليوم - الجمهورية - مجلة أكتوبر - مجلة العلم - مجلة العلميون...).
- شارك في إعداد المادة العلمية لـ «أطلس جمهورية مصر العربية» الصادر عن مكتبة الإسكندرية.
- ساهم في «موسوعة أعلام المصريين للقرنين ١٩ و ٢٠» التي تشرف على إصدارها مكتبة الإسكندرية.
- قام بترجمة الجزء الخاص بعلم الوراثة Genetics في موسوعة Britannica إلى اللغة العربية.
- قام بترجمة عدد من المقالات العلمية نشرت في مجلة «العلوم الكويتية» التي تصدرها مؤسسة الكويت للتقدم العلمي المترجمة عن المجلة الأمريكية Scientific American.
- قام بترجمة عدد من إصدارات Britannica Learning Library و National Geographic Society وفقاً لطلب عدد من دور النشر.
- قامت هيئة فولبرايت الأمريكية في الأعوام (١٩٩٨)، (٢٠٠٠)، (٢٠٠١)، (٢٠٠٢) بإختياره للمشاركة في تقييم المتقدمين لديها من أعضاء هيئة التدريس بالجامعات المصرية للحصول على منح دراسية وفقاً لبرنامج التبادل التعليمي والثقافي.
- اختير محكماً للجوائز العلمية التي تمنحها جامعات الإسكندرية والمنوفية وحلوان والمنيا.

- عمل عميداً بالوكالة لأكاديمية التربية للمعلمات بـ «عبري» (سلطنة عمان) في العام الدراسي 1995/1996.
- سافر في مؤتمرات علمية إلى سوريا وليبيا واليمن والمغرب، وكذا إلى السعودية للتدريس.
- تم اختياره مؤلفاً أو مراجعاً أو محكماً لبعض الدراسات والكتب لدى المجلس الوطني للثقافة والعلوم والآداب بدولة الكويت. وفي مجلة «الكيميائية» التي تصدرها الجمعية الكيميائية الكويتية وكذلك لدى مؤسسة الكويت للتقدم العلمي، وجامعة البلقاء الأردنية، ومؤسسة رواء للإعلام المتخصصة في السعودية.
- دعت به بعض الجمعيات والهيئات والمؤتمرات لإلقاء محاضرات علمية.
- حصل على جائزة أحسن كتاب في التطبيقات العلمية من السيد رئيس الجمهورية محمد حسني مبارك في عام 1998.
- حصل على شهادة تقدير في أدب الطفل لعام 1999 من السيدة الفاضلة سوزان مبارك.
- حصل على جائزة أكاديمية البحث العلمي والتكنولوجيا لعام 2001 في تيسيط العلوم.
- حصل على جائزة اللواء دكتور أحمد أنور زهران لعام 2004 في مجال الثقافة العلمية التي تقدمها أكاديمية البحث العلمي والتكنولوجيا.
- عضو لجنة فحص الإنتاج العلمي للمتقدمين لنيل جائزة الدولة التشجيعية في العلوم البيولوجية لعام 2004.
- أمين اللجنة الدائمة للترقيات لوظائف الأساتذة بالجامعات المصرية (التابعة للمجلس الأعلى للجامعات) تخصص علم الحيوان والأحياء الجغرافيا البيولوجية (الدورة الثامنة 2001 - 2004).
- عضو لجنة الهندسة الوراثية بالمجالس القومية المتخصصة التابعة لرئاسة الجمهورية.
- عضو اللجنة القومية لتاريخ وفلسفة العلوم التابعة لأكاديمية البحث العلمي (2001 - 2004، 2004 - 2007).
- عضو اللجنة القومية للعلوم البيولوجية بأكاديمية البحث العلمي والتكنولوجيا (2005 - 2008).
- عضو شعبة بحوث أخلاقيات العلوم الأحيائية بأكاديمية البحث العلمي والتكنولوجيا (2006 - 2009).
- عضو اتحاد الكتاب وعضو مجلس شعبة كتب الأطفال بالاتحاد.
- عضو مجلس تحرير مجلة «أون» التي تصدرها جامعة عين شمس.
- عضو الجمعية العربية للتكنولوجيا الحيوية.

## المحتويات

٢	مقدمة:
٧	الفصل الأول: الكروموسومات - الأحماض النووية - الشفرة الوراثية
٢٢	الفصل الثاني: الكروموسومات وتوزيع الصفات الوراثية - خريطة العائلة
٢٩	الفصل الثالث: الشذوذ الكروموسومي - الجينات - طفرات الجينات - طفرات صندوق التماثل - الجينات الكاذبة - الأجزاء الوراثية المتقلبة - إصلاح الدنا
٤٩	الفصل الرابع: الميتوكوندريا - وحمضها النووي وإنتاجها للطاقة
٥٥	الفصل الخامس: الطرق العملية الحديثة ذات العلاقة بالكشف عن التغيرات في المادة الوراثية
٥٥	صبغة جسم بار
٥٥	تحضير الكروموسومات
٥٦	قياس محتوى الكروموسوم من حمض DNA
٥٦	فصل الحمض النووي DNA من الخلايا
٥٦	إنزيمات القصر والفصل الكهربى فى الجيلاتين
٥٧	تفاعل البلمرة المتسلسل PCR والفصل الكهربى فى الجيلاتين
٦١	طريقة سانجر لكشف تتابع النيوكليوتيدات فى جزئ DNA
٦٢	طريقة ماكسام وجيرت لكشف تتابع النيوكليوتيدات فى جزئ DNA
٦٢	استخدام مجسات الحمض النووي
٦٤	طريقة سزرن لالتقاط حمض DNA
٦٦	تقنية تعدد أطوال قطع القصر RFLP
٦٩	الفصل السادس: الأمراض الوراثية
٧٠	أولا: أمراض وراثية تنشأ عن تغير فى أعداد الكروموسومات
٧٠	(أ) تغير فى عدد كروموسومات الشق (الجنس)
٧٠	• عرض كلفلتر
٧٥	• عرض ترتر
٧١	(ب) تغير فى عدد الكروموسومات الجسمية
٧١	• عرض داون أو المنجولية
٧٢	• عرض إدوارد
٧٢	• عرض باتو
٧٤	ثانيا: أمراض وراثية تنشأ عن فقد جزء من كروموسوم
٧٤	• عرض مواء المقطط



- ٧٤ ..... ثالثاً: أمراض وراثية تنشأ عن انتقال جزء من كروموسوم وارتباطه بكروموسوم آخر.
- ٧٤ ..... • مرض لمقوما بركتا.
- ٧٤ ..... • سرطان الدم النخاعي (حالة كروموسوم فيلادلفيا).
- ٧٥ ..... رابعاً: التغير في القواعد النيتروجينية للجين.
- ٧٥ ..... • الأثيميا المنجلية.
- ٧٧ ..... • الجين المسرطن «راس».
- ٧٧ ..... • الثالاسيميا.
- ٧٩ ..... خامساً: أمراض وراثية ترجع إلى خلل في جينات لإنزيمات خاصة بتفاعلات حيوية.
- ٨١ ..... • فينيل كيتون يوريا.
- ٨٢ ..... • المهقمة.
- ٨٢ ..... • حالة الكيتون يوريا.
- ٨٢ ..... • النقص الخلقي لهرمون الثيروكسين.
- ٨٢ ..... • نقص إنزيم كاتاليز.
- ٨٤ ..... • مرض جالاكتور إيميا.
- ٨٤ ..... • نقص إنزيم أدينوزين دي أميناز.
- ٨٧ ..... سادساً: أمراض وراثية ترجع إلى اضطراب في التحولات الغذائية للإسترويدات.
- ٨٧ ..... • الاضطراب الخلقي للغدة جاركلويه.
- ٨٧ ..... سابعاً: أمراض التخزين في الليزوسومات.
- ٨٩ ..... • مرض جوتشر.
- ٩٠ ..... ثامناً: أمراض وراثية مرتبطة بكروموسومات الشق (الجنس).
- ٩٠ ..... (أ) أمراض وراثية لها جين سائد على الكروموسوم X.
- ٩٠ ..... • قرط نمو الشعر العام الخلقي.
- ٩٠ ..... • التبقع القصورى.
- ٩٠ ..... (ب) أمراض وراثية لها جين متنح على الكروموسوم X.
- ٩١ ..... • مرض نزف الدم (هيموفيليا).
- ٩٣ ..... • عمى الألوان.
- ٩٤ ..... • جفاف وحرشفة الجلد.
- ٩٤ ..... • مرض تأنيث الذكور.
- ٩٤ ..... • نقص إنزيم جلوكونوز-٦-فوسفات ديهيدروجينيز.
- ٩٥ ..... • وهن العضلات.
- ٩٥ ..... تاسعاً: أمراض وراثية تنشأ عن خلل في أعداد تكررات متابعات نيوكليوتيدات معينة في حمض النووى DNA.
- ٩٦ ..... • عرض كروموسوم X الهش.
- ٩٧ ..... • مرض كنيدي.
- ٩٧ ..... • مرض هنتجتون.
- ٩٨ ..... • أمراض وراثية مرتبطة بفشل إصلاح الحمض النووى DNA.

- ٩٨..... سرطان المستقيم والقولون الوراثي
- ٩٩..... جفاف الجلد التبقعي
- ٩٩..... نقص الكبريت في الشعر
- ٩٩..... حادى عشر: أمراض وراثية ترجع إلى خلل في المادة الوراثية للميتوكوندريا
- ٩٩..... مرض ليبر الوراثي للعصب البصرى
- ١٠٠..... مرض التقلصات العضلية الصرعية وتشتت الألياف العضلية العمراء
- ١٠٠..... ثانى عشر: الأمراض السرطانية والتغير في المادة الوراثية
- ١٠٢..... ورم شبكية العين
- ١٠٢..... ثالث عشر: الفيروسات والأمراض السرطانية
- ١٠٦..... رابع عشر: الوراثة والاستجابة للعقاقير
- ١٠٧..... خامس عشر: الوراثة والاستجابة للمؤثرات البيئية
- ١٠٨..... سادس عشر: أمراض وراثية أخرى
- ١٠٨..... مرض الزهايمر
- ١٠٨..... مرض التليف الحوصلى
- ١٠٩..... الأمراض الوراثية للكولاجين
- ١١٢..... التصلب الضمورى للمضلات
- ١١٢..... الذئبة الحمراء
- ١١٢..... إختلاج الحركة وتمدد الأوعية الدموية
- ١١٢..... عرض مايفان
- ١١٤..... مرض السكر
- ١١٤..... وزن الجسم
- ١١٥..... الشيفوخة المبكرة
- ١١٦..... فقد السمع
- ١١٦..... الجلوكوما
- ١١٦..... تحلل البقعة الصفراء فى شبكية العين
- ١١٦..... الزيادة العائلية فى كوليسترول الدم
- ١١٦..... الأمراض الوراثية والأصول العرقية
- ١١٩..... الفصل السابع: التعامل مع الأمراض الوراثية

## كتب للمؤلف من إصدارات دار المعارف

### أولاً: كتب ثقافية علمية

- ١- الجينات وبيولوجيا الأمراض الوراثية- ٢٠٠٨
- ٢- العلاج بالجينات- ٢٠٠٤
- ٣- س. ج حول ثورة العلوم البيولوجية- ٢٠٠٤
- ٤- نحن والعلوم البيولوجية في مطلع القرن انحادي والعشرين- صدر في حواشي ٦٠٠ صفحة في جزأين- ٢٠٠٠
- ٥- الاستنساخ- القصة الكاملة- العدد ٢٦٩ من سلسلة اقرأ- أبريل ١٩٩٨.

### ثانياً: كتب جامعية

- ١- علم الخلية لطلاب الجامعات (١٩٩٢) - مع ثلاثة مشاركين
- ٢- التقنية المعهرية «إعداد الشرائح الميكروسكوبية» مع مؤلف آخر (صدر في عام ١٩٩٨) - لطلاب المرحلة الجامعية الأولى وطلاب الدراسات العليا بعمليات العلوم والطب والزراعة والتربية

### ثالثاً: كتيبات للطلاب لها خلفية علمية

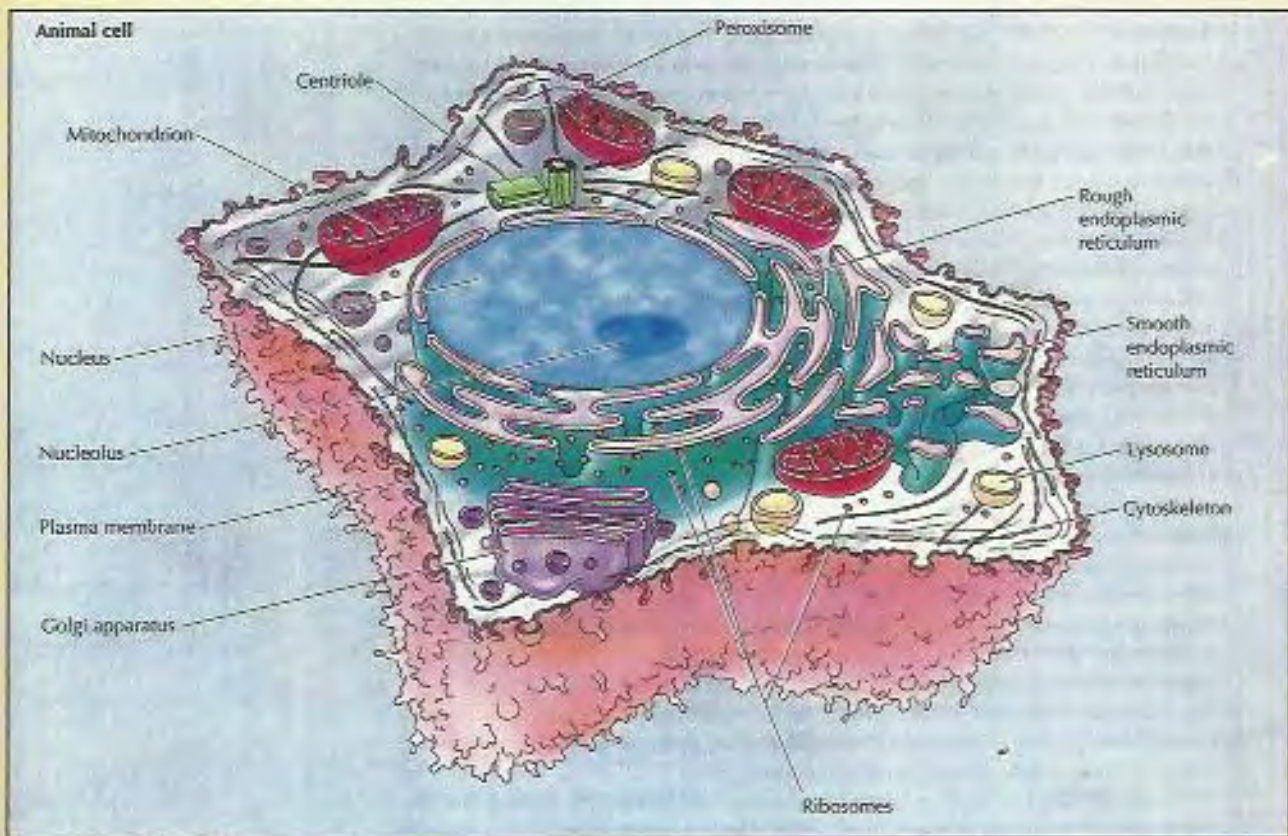
- ١- معتز ويزي مع القمر الصناعي ١٩٩٤
- ٢- بهلول في رحلته العجيبة ١٩٩٤
- ٣- نورا وسالي والإنسان الآلي ١٩٩٤
- ٤- الاستنساخ ١٩٩٨
- ٥- البيئة في قرنتي ومدينتي ١٩٩٩
- ٦- الكحل والجزء يصنعان الحياة ٢٠٠١
- ٧- الشفرة الوراثية ٢٠٠١
- ٨- الهندسة الوراثية في عالم الحيوان ٢٠٠١
- ٩- الغدد الصماء ٢٠٠١
- ١٠- الأصداف ٢٠٠١
- ١١- التكاثر في النبات والإنسان ٢٠٠٢
- ١٢- عالم اللافتاريات المائية ٢٠٠٤
- ١٣- عالم لا فتاريات اليابسة ٢٠٠٤
- ١٤- عجائب الأسمانط والبرمائيات والزواحف ٢٠٠٧
- ١٥- عجائب الطيور والثدييات ٢٠٠٧



ملحق

**ملحق  
الصورة  
المطوية**

## الفصل الأول



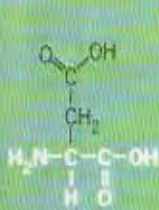
(شكل ٥ ب) رسم مجسم لقطاع في إحدى خلايا الجسم يبين التراكيب الداخلية بها.







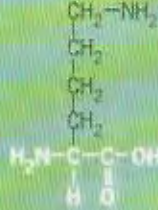
### Polar charged



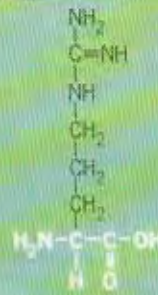
Aspartic acid  
(Asp or D)



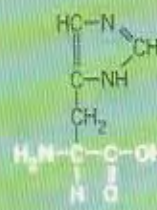
Glutamic acid  
(Glu or E)



Lysine  
(Lys or K)



Arginine  
(Arg or R)

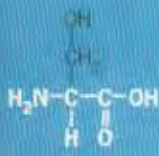


Histidine  
(His or H)

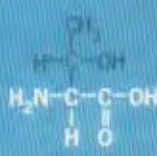
#### Properties of R group:

Hydrophilic R groups act as acids or bases which tend to be fully charged (+ or -) under physiologic conditions. R groups form ionic bonds and are often involved in chemical reactions.

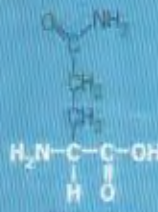
### Polar uncharged



Serine  
(Ser or S)



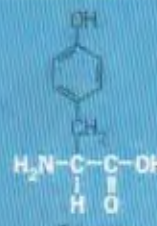
Threonine  
(Thr or T)



Glutamine  
(Gln or Q)



Asparagine  
(Asn or N)

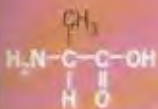


Tyrosine  
(Tyr or Y)

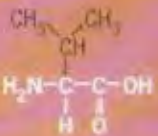
#### Properties of R group:

Hydrophilic R groups tend to have partial + or - charge allowing them to participate in chemical reactions, form H-bonds, and associate with water.

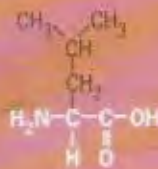
### Nonpolar



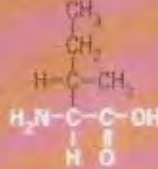
Alanine  
(Ala or A)



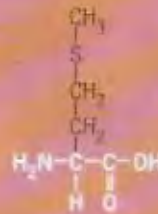
Valine  
(Val or V)



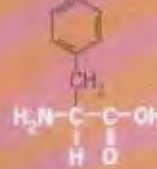
Leucine  
(Leu or L)



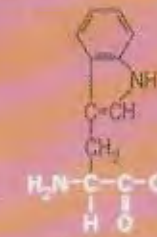
Isoleucine  
(Ile or I)



Methionine  
(Met or M)



Phenylalanine  
(Phe or F)

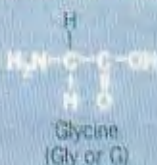


Tryptophan  
(Trp or W)

#### Properties of R group:

Hydrophobic R group consists almost entirely of C and H atoms. These amino acids tend to form the inner core of soluble proteins, buried away from the aqueous medium. They play an important role in membranes by associating with the lipid bilayer.

### R Groups with unique properties



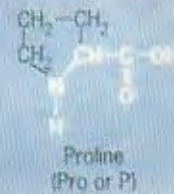
Glycine  
(Gly or G)

R group consists only of hydrogen atom and can fit into either a hydrophilic or hydrophobic environment. Glycine often resides at sites where two polypeptides come into close contact.



Cysteine  
(Cys or C)

While R group is polar, uncharged in character, it has a special property of forming a covalent bond with another cysteine to form a disulfide link.



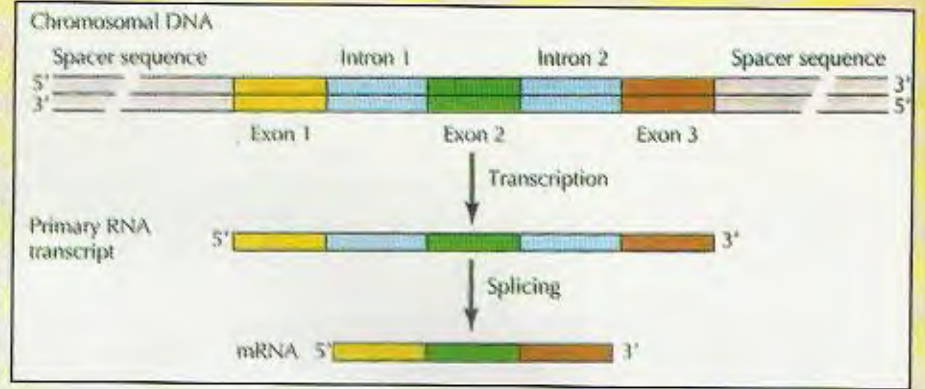
Proline  
(Pro or P)

While R group is hydrophobic in character, it has a special property of creating kinks in polypeptide chains and disrupting ordered secondary structure.

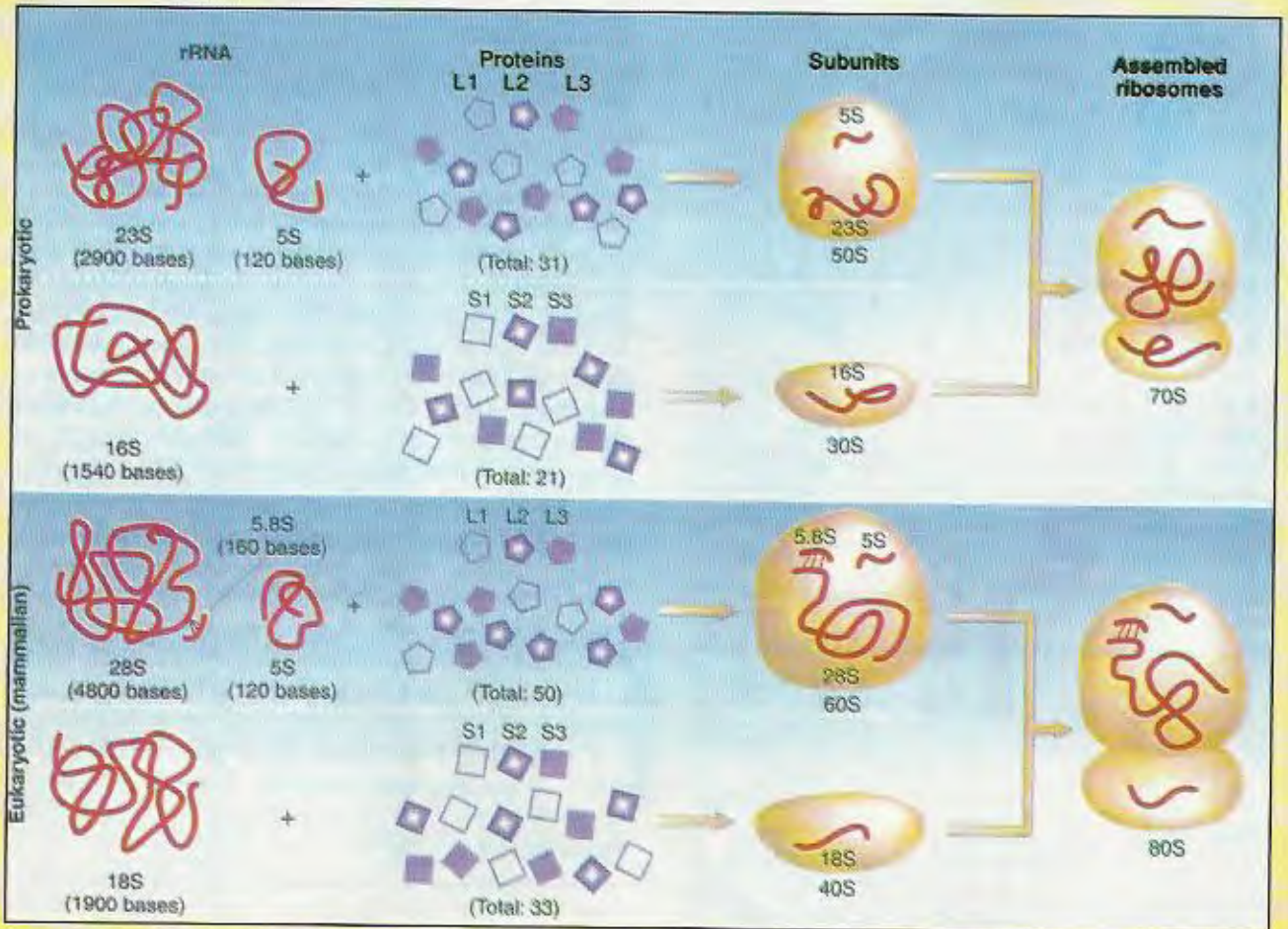
(شكل ٢٣) تركيب الأحماض الأمينية وتصنيفها في أربع مجموعات



(شكل ٢٥) تركيب الجينات في الكائنات حقيقية النواة. يحتوي DNA على مناطق تتابعات شفرية Coding Sequences يطلق عليها اسم إكسونات Exons يتخللها تتابعات غير شفرية Non-coding Sequences تسمى إنترونات intron. يتم نسخ

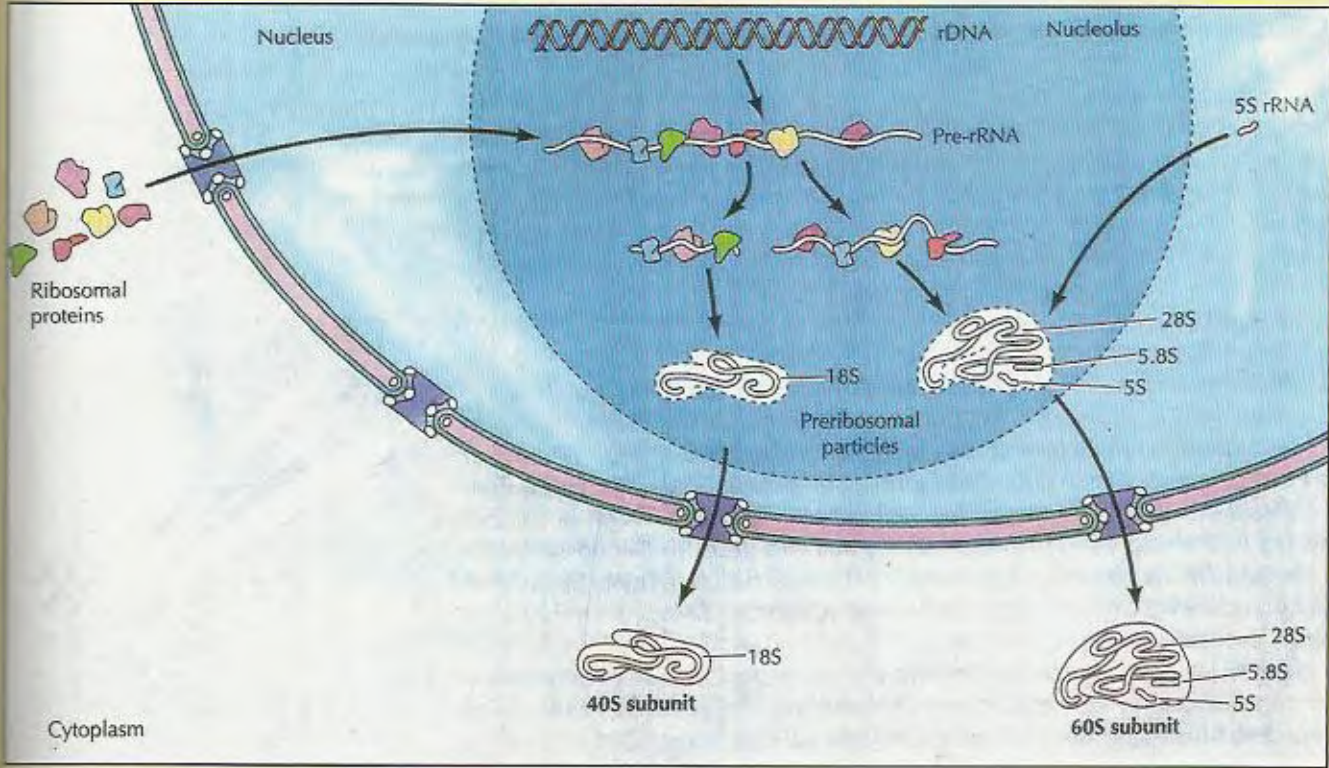


الإكسونات والإنترونات على السواء لتعطي Primary mRNA. في مرحلة تالية يتم التخلص من الإنترونات وتلتحم Spliced الإكسونات معا لتكون mature mRNA.



(شكل ٢٨) مقارنة بين بناء الريبوسومة في الكائنات أوليات النواة والكائنات حقيقية النواة. لاحظ أن البروتينات الداخلة في تكوين الوحيدة الصغيرة للريبوسومة يرمز لها بالحروف L<sub>1</sub>, L<sub>2</sub>, L<sub>3</sub>، أما تلك الداخلة في تكوين الوحيدة الصغيرة للريبوسومة فيرمز لها بالحروف S<sub>1</sub>, S<sub>2</sub>, S<sub>3</sub>.





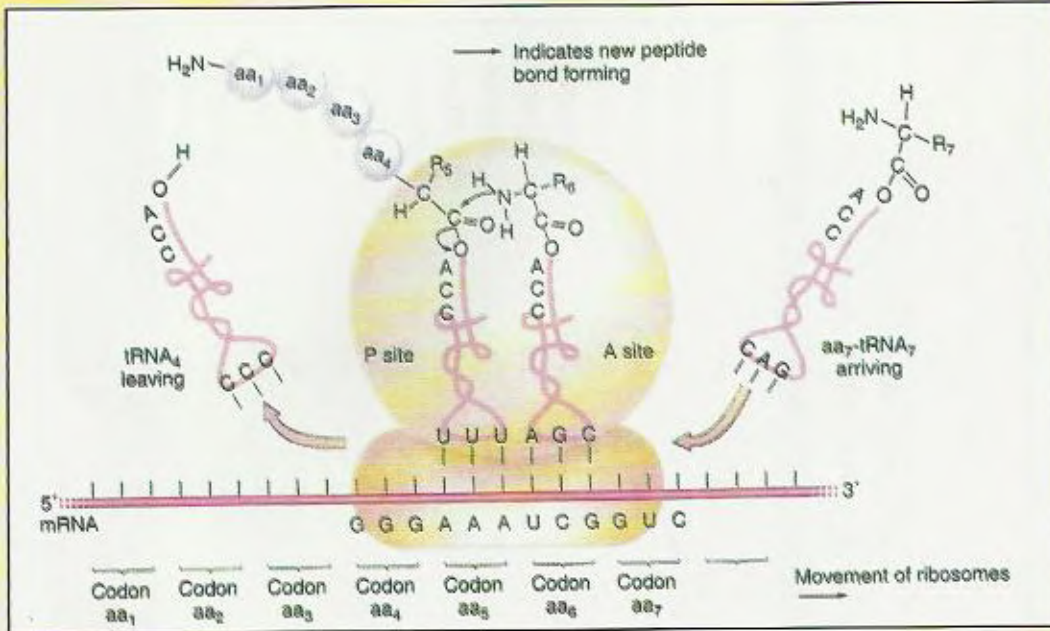
(شكل ٢٩) آلية تكوين الوحيدات الكبيرة 60S والوحيدات الصغيرة 40S للريبوسومات. لاحظ أن بروتينات الريبوسومة تتخلق في السيتوبلازم، وأن 5S rRNA يتخلق في النواة ثم يدخل إلى النوية، وأن بقية طرز rRNA (وهي 18S, 28S, 5.8S) تتخلق في النوية. كذلك لاحظ أن ارتباط البروتينات مع حمض DNA الريبوسومي يتم في النوية وذلك قبل تجزئته. بعد تمام تخليق وحيدتي الريبوسومة تترك الوحيدتين النوية إلى السيتوبلازم.



Amino Acids and Their Symbols			Codons						
aspartic acid	Asp	D	GAC	GAU					
glutamic acid	Glu	E	GAA	GAG					
arginine	Arg	R	AGA	AGG	CGA	CGC	CGG	CGU	
lysine	Lys	K	AAA	AAG					
histidine	His	H	CAC	CAU					
asparagine	Asn	N	AAC	AAU					
glutamine	Gln	Q	CAA	CAG					
serine	Ser	S	AGC	AGU	UCA	UCC	UCG	UCU	
threonine	Thr	T	ACA	ACC	ACG	ACU			
tyrosine	Tyr	Y	UAC	UAU					
alanine	Ala	A	GCA	GCC	GCG	GCU			
glycine	Gly	G	GGA	GGC	GGG	GGU			
valine	Val	V	GUA	GUC	GUG	GUU			
leucine	Leu	L	UUA	UUG	CUA	CUC	CUG	CUU	
isoleucine	Ile	I	AUA	AUC	AUU				
proline	Pro	P	CCA	CCC	CCG	CCU			
phenylalanine	Phe	F	UUC	UUU					
methionine	Met	M	AUG						
tryptophan	Trp	W	UGG						
cysteine	Cys	C	UGC	UGU					
STOP codons			UAA	UAG	UGA				
KEY:			negatively charged polar amino acids	positively charged polar amino acids					
			uncharged polar amino acids	nonpolar amino acids					

(شكل ٣٠) المجموعات المختلفة للأحماض الأمينية، والرمز ثلاثي الحروف أو أحادي الحرف الدال على كل منها، الشكل يوضح أيضا الشفرة الوراثية أو الشفرات التي تدل على كل حمض أميني. أسفل الشكل شفرات الإيقاف الثلاث.



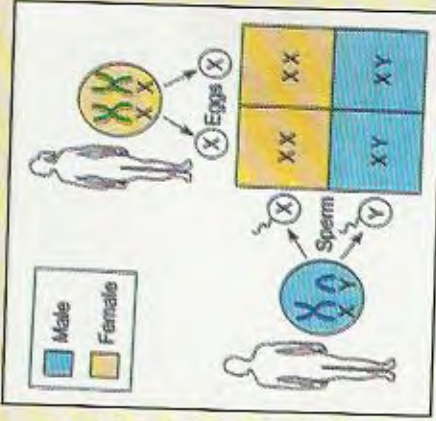


(شكل ٣٢)

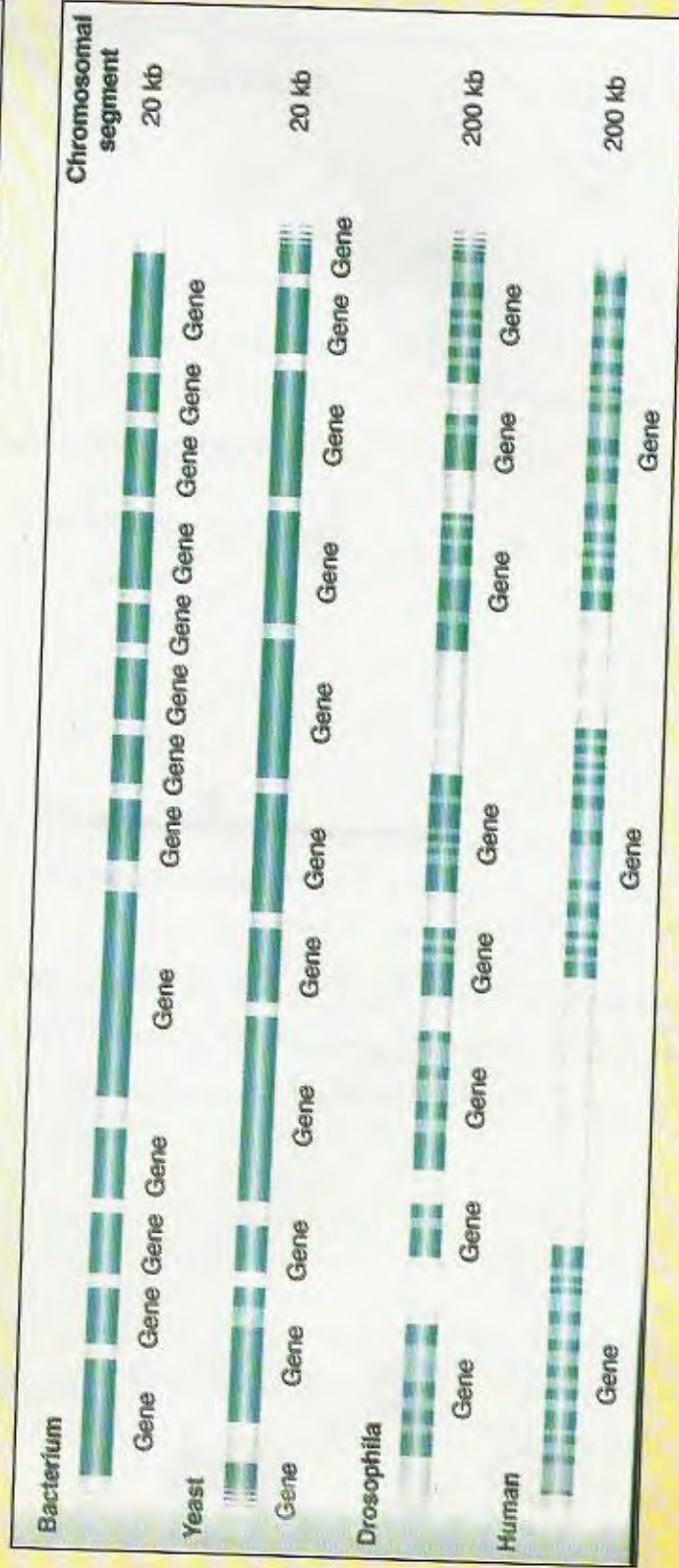
راجع شرح شكل ٣١. لاحظ هنا الشفرات الوراثية على حمض m-RNA، وأن عملية تخليق سلسلة عديد الببتيد تتم في الاتجاه من 5-3 بالنسبة لجزء m-RNA، وأنه قد تم فعلاً بناء تسلسل من أربعة أحماض أمينية رمز إليها في الرسم aa<sub>1</sub>-aa<sub>2</sub>-aa<sub>3</sub>-aa<sub>4</sub>. وأن حمض t-RNA الذي كان يحمل الحمض الأميني الرابع قد ترك الموقع P، وأن حمض t-RNA الذي كان يحمل الحمض الأميني السابع جاء ليرتبط بالريبوسومة عند الموقع «A».



## الفصل الثاني



(شكل ٣٣)  
تحديد الشق في الإنسان، تحتوي خلايا الذكر على الكروموسومين XY، وبالاتقسام الاختزالي تحتوي بعض الحيوانات المنوية على الكروموسوم X، وبعضها على الكروموسوم Y، أما خلايا الأنثى فهي تحتوي على الكروموسومين XX وبالاتقسام الاختزالي تحتوي كل بويضة على كروموسوم X. وعند التزاوج يندمج الحيوان المنوي مع البويضة وينتج عن ذلك إما ذكر XY أو أنثى XX حسب ما إذا كان الحيوان المنوي الذي أخصب البويضة يحتوي على الكروموسوم Y أو الكروموسوم X.



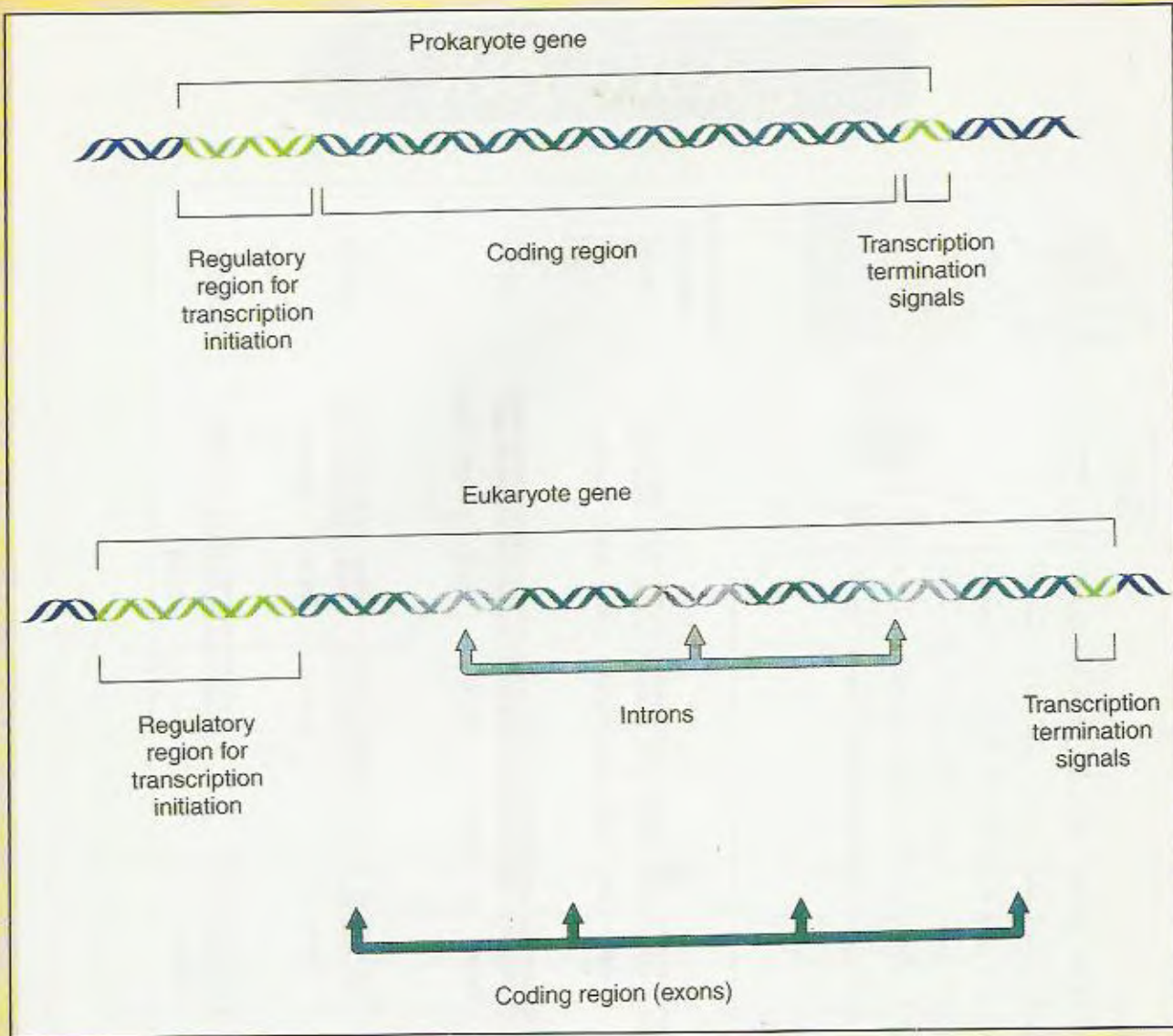
(شكل ٤٣) بنیان الجين في أربعة من الكائنات الحية:

اللون الأبيض = مناطق بين الجينات

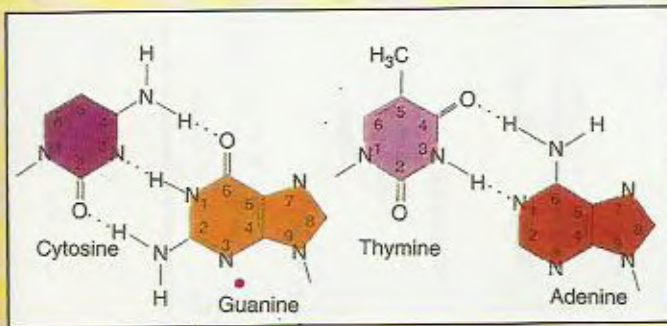
اللون الأخضر الداكن = إكسونات

اللون الأخضر الفاتح = إنترونات



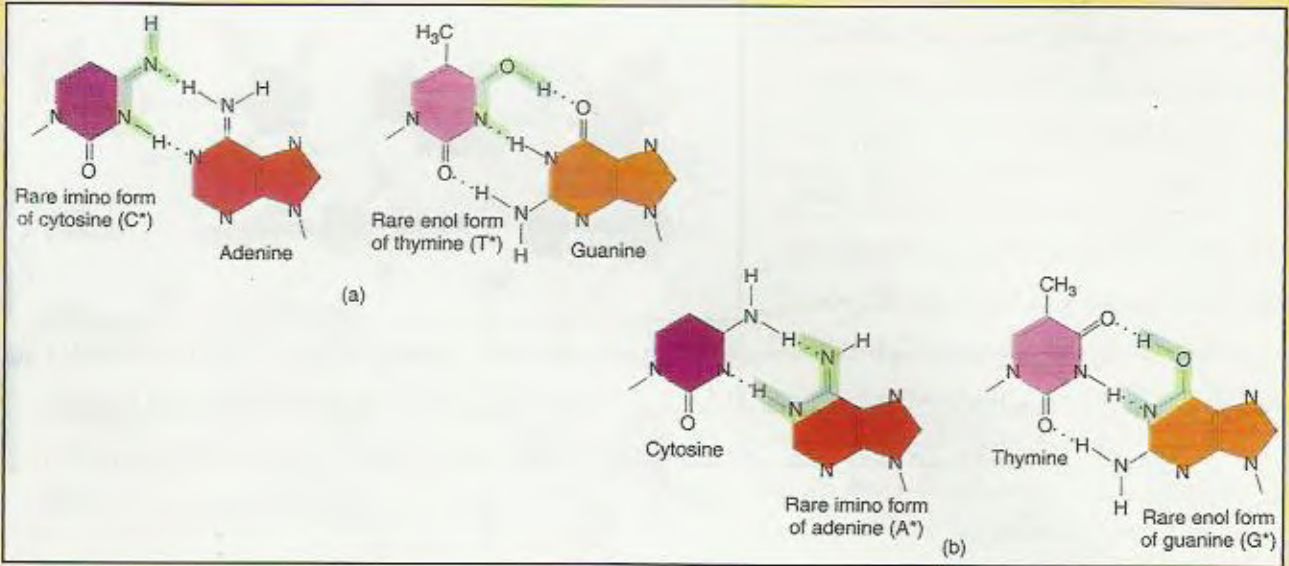


(شكل ٤٤): التركيب العام للجين في كل من أوليات النواة Prokaryotes وحقيقيات النواة Eukaryotes. في بداية الجين يوجد تتابع منظم يلزم البدء في عملية النسخ، وفي نهاية الجين يوجد تتابع يكون إشارة لإنهاء عملية النسخ. في حقيقيات النواة توجد إنترونات تتخلل الجين.

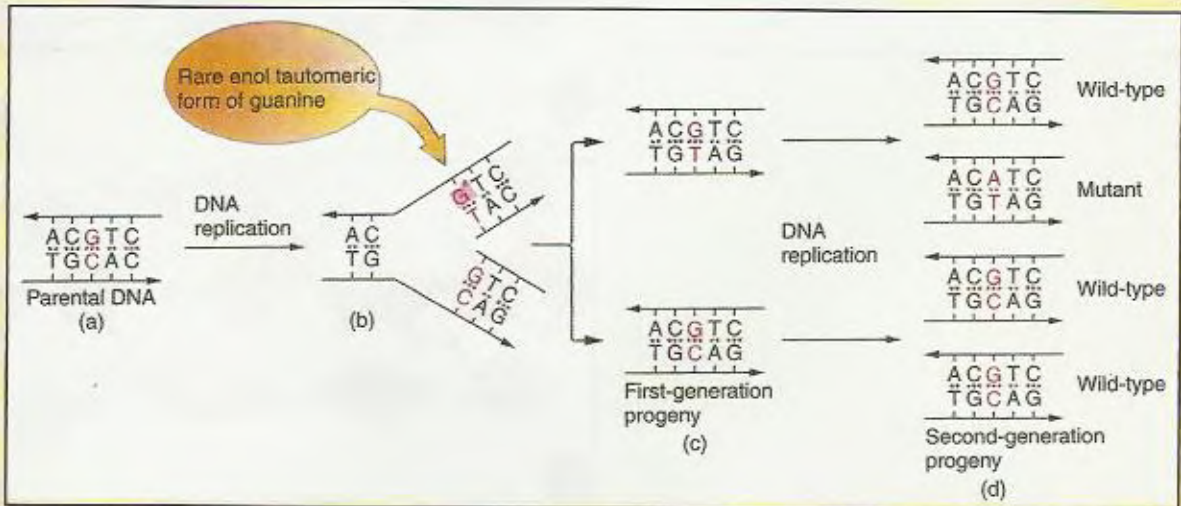


(شكل ٤٧)  
ارتباط القواعد النيتروجينية بعضها ببعض  
وفقا للهيئة السوية Keto form.





(شكل ٤٨) ارتباط غير سوى بين القواعد النيتروجينية  
 (a) الهيئة tautomeric للبريميدينات  
 (b) الهيئة tautomeric للبيورينات



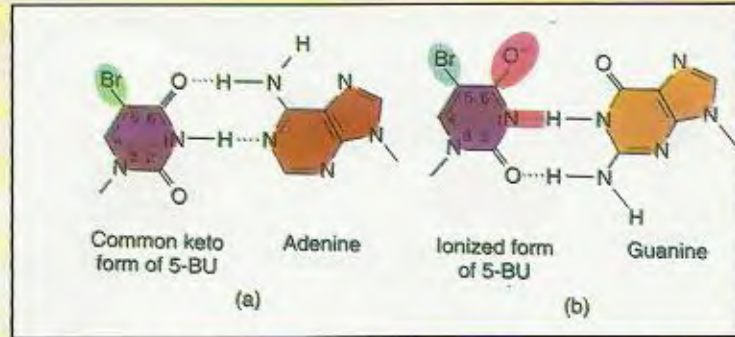
(شكل ٤٩) خطوات نشأة طفرة نتيجة إحلال الهيئة enol tautomeric للجوانين محل الجوانين السوى فى الحمض النووى (a) عند تضاعفه فى المرة الأولى (b, c)، ثم تضاعفه فى المرة الثانية (d).



(شكل ٥٠) رسم يوضح تضمين مركب 5-bromouracil (5-BU) بالخطأ في بناء جزيء DNA حيث إنه مناظر للثايمين analog of thymine .

(a) المركب (5-BU) في الهيئة Keto يرتبط مع الأدينين وبذا فهو يحل محل الثايمين.

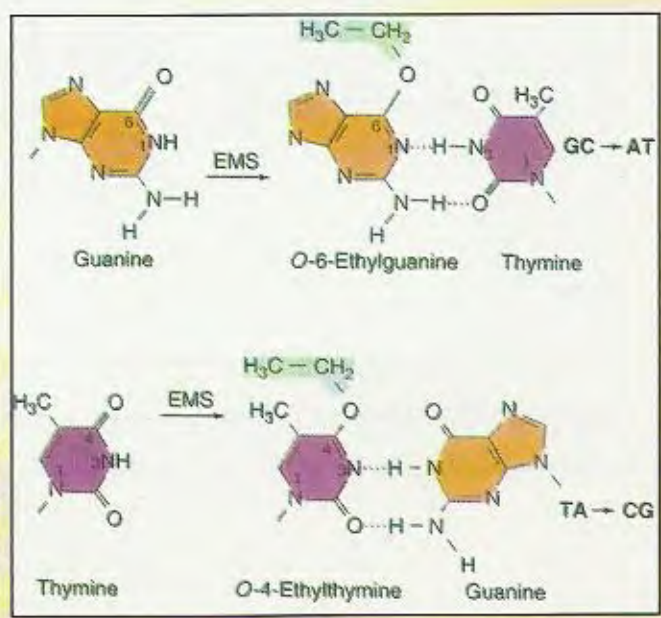
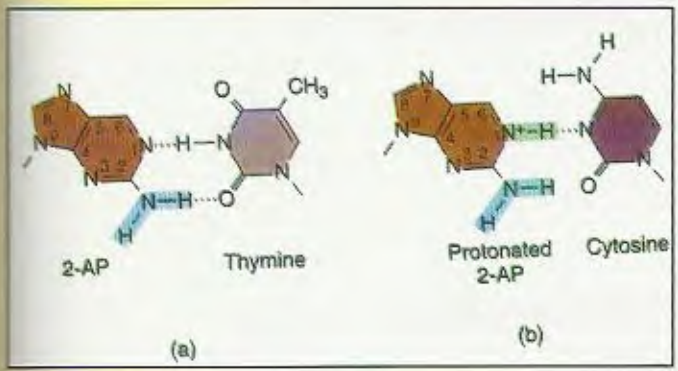
(b) المركب (5-BU) يتواجد لبعض الوقت في صورة متأيونة ionized بسبب وجود ذرة البروم التي تسبب إعادة توزيع الإلكترونات. في هذه الحالة يرتبط المركب (5-BU) مع الجوانين بدلا من ارتباط هذا الأخير مع السيتوسين. يترتب على هذا الوضع طفرات عند تضاعف الحمض النووي.



(شكل ٥١) : رسم يوضح تضمين مركب 2-aminopurine (2-AP) بالخطأ في بناء جزيء DNA حيث إنه مناظر للأدينين analog of adenine .

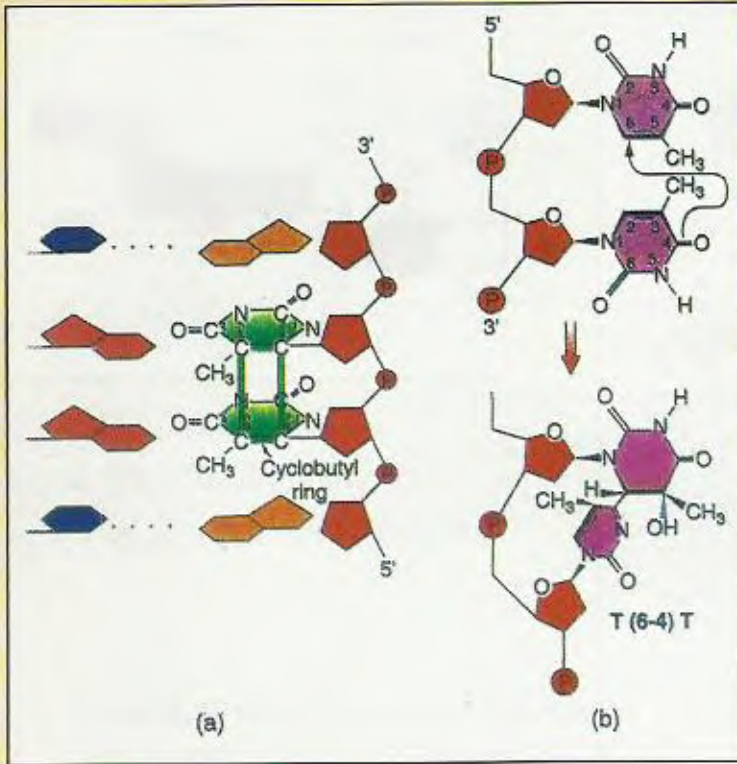
(a) المركب (2-AP) يرتبط مع الثايمين وبذا فهو يحل محل الأدينين.

(b) المركب (2-AP) في الحالة protonated وعندئذ يرتبط مع السيتوسين.



(شكل ٥٢) عامل الألكلة EMS يسبب ethylation للجوانين عند الذرة رقم (٦)، وللثايمين عند الذرة رقم (٤). وفي الحالتين يحدث ترابط مع قاعدة نيتروجينية مغايرة للحالة السوية.

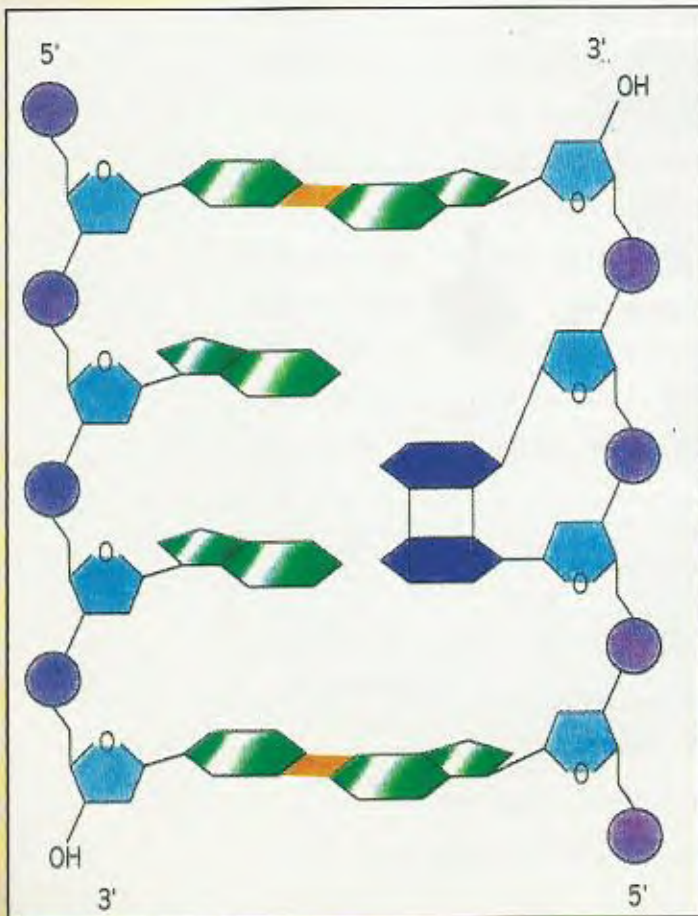




(شكل ٥٥)

(a) ارتباط اثنين من البيريميديئات متجاورين على نفس شريط جزيء DNA معا ليكونا مايعرف باسم dimer، ويتم ذلك الارتباط بالتأثير على الرابطة المزدوجة بين ذرتي الكربون رقمي ٥، ٦ في كل قاعدة، ويحدث هذا التغيير تحت تأثير الضوء فوق البنفسجي.

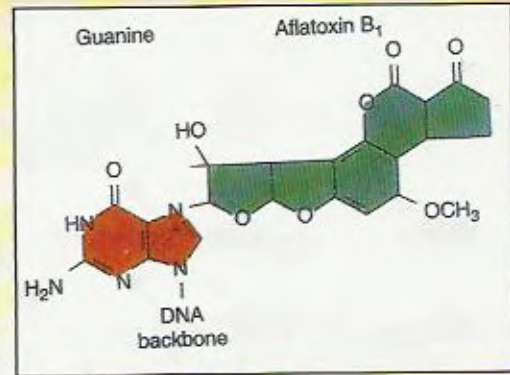
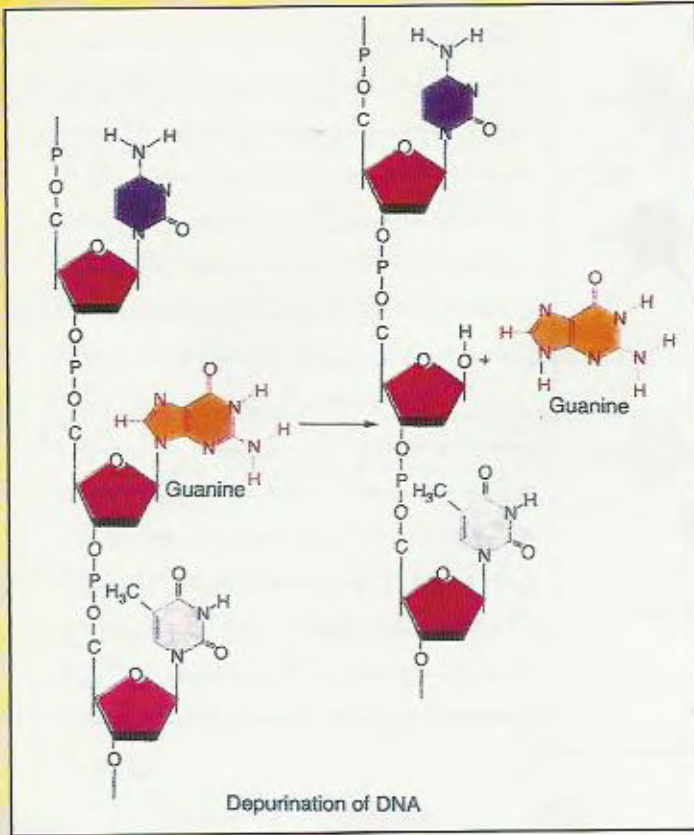
(b) ارتباط اثنين من البيريميديئات متجاورين على نفس شريط جزيء DNA معا ليكونا dimer، ويتم ذلك بين ذرة الكربون رقم (٤) في بيريميدين وذرة الكربون رقم (٦) في البيريميدين الآخر مما ينتج عنه اضطراب في بناء جزيء الحمض النووي.



(شكل ٥٧) تكوين pyrimidine dimer

في جزيء DNA تحت تأثير UV irradiation

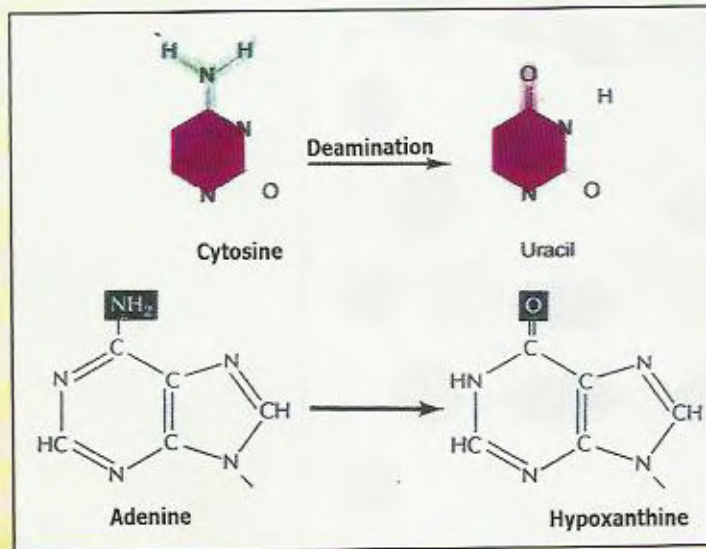




(شكل ٥٨)

ارتباط الإفراز الفطري aflatoxin B<sub>1</sub>  
مع الجوانين في جزيء المادة الوراثية DNA

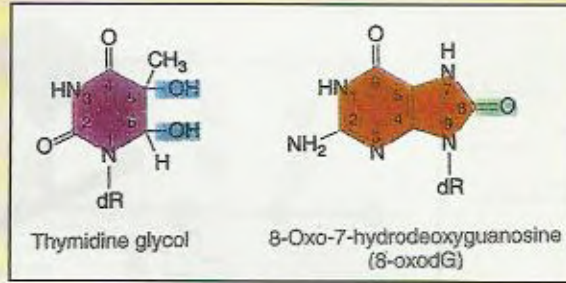
(شكل ٥٩) فقد البيورين «جوانين»  
من شريط الحمض النووي DNA فيما  
يعرف باسم Depurination



(شكل ٦٠)

نزع مجموعة «أمين» Deamination  
من كل من القاعدتين سيتوسين وأدينين





(شكل ٦٢)

نماذج من نواتج كيميائية نتيجة تعرض الحمض النووي لشوارد الأوكسجين الحرة dR = deoxyribose

Normal	THE ONE BIG FLY HAD ONE RED EYE
Missense	THO ONE BIG FLY HAD ONE RED EYE
Nonsense	THE ONE BIG [REDACTED]
Frameshift	THE ONE [GBI GFL YHA DON ERE DEY]
Deletion	THE ONE BIG HAD ONE RED EYE
Insertion	THE ONE BIG [WET] FLY HAD ONE RED EYE
Duplication	THE ONE BIG FLY [FLY] HAD ONE RED EYE
Expanding mutation	
generation 1	THE ONE BIG FLY HAD ONE RED EYE
generation 2	THE ONE BIG FLY [FLY FLY] HAD ONE RED EYE
generation 3	THE ONE BIG FLY [FLY FLY FLY FLY] HAD ONE RED EYE

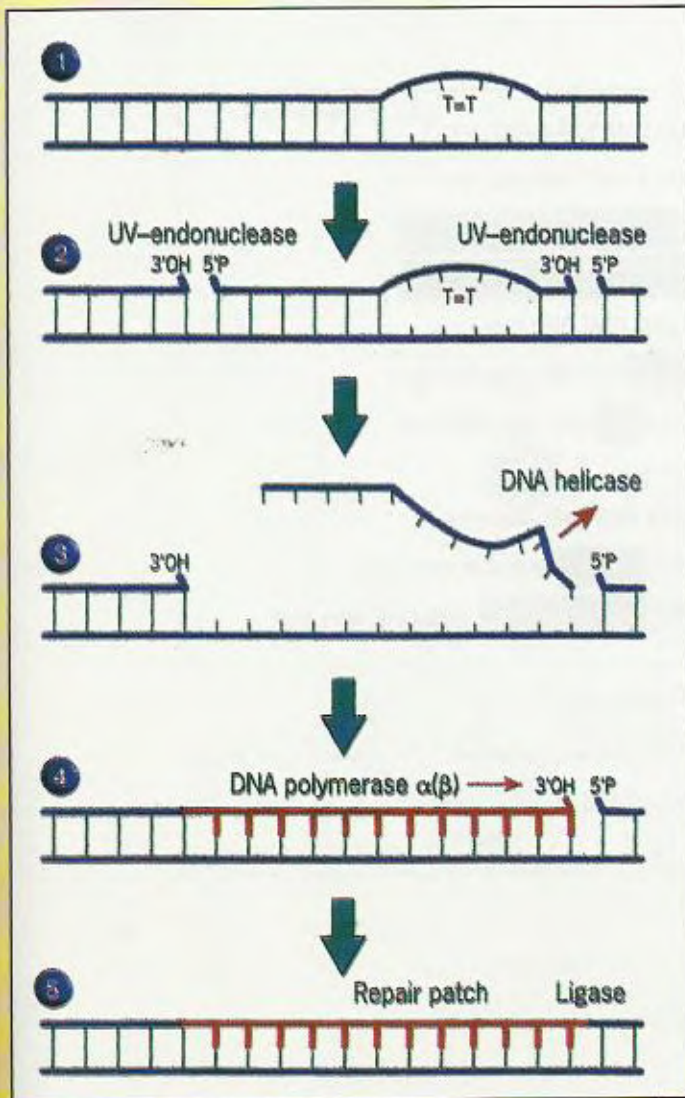
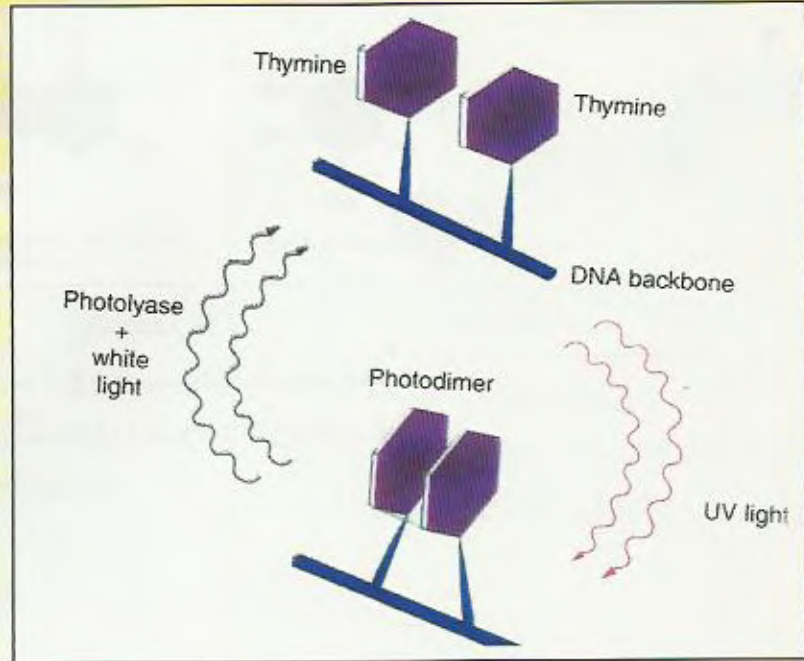
(شكل ٦٣)

جملة في السطر الأول تتكون كل كلمة من كلماتها من ثلاثة حروف (أشبه بشفرات الجين)، وإجراء تناظر بين ما يحدث في هذه الجملة نتيجة بعض التغيرات في حروفها وما يحدث في الجين نتيجة بعض الطفرات.



(شكل ٦٤)

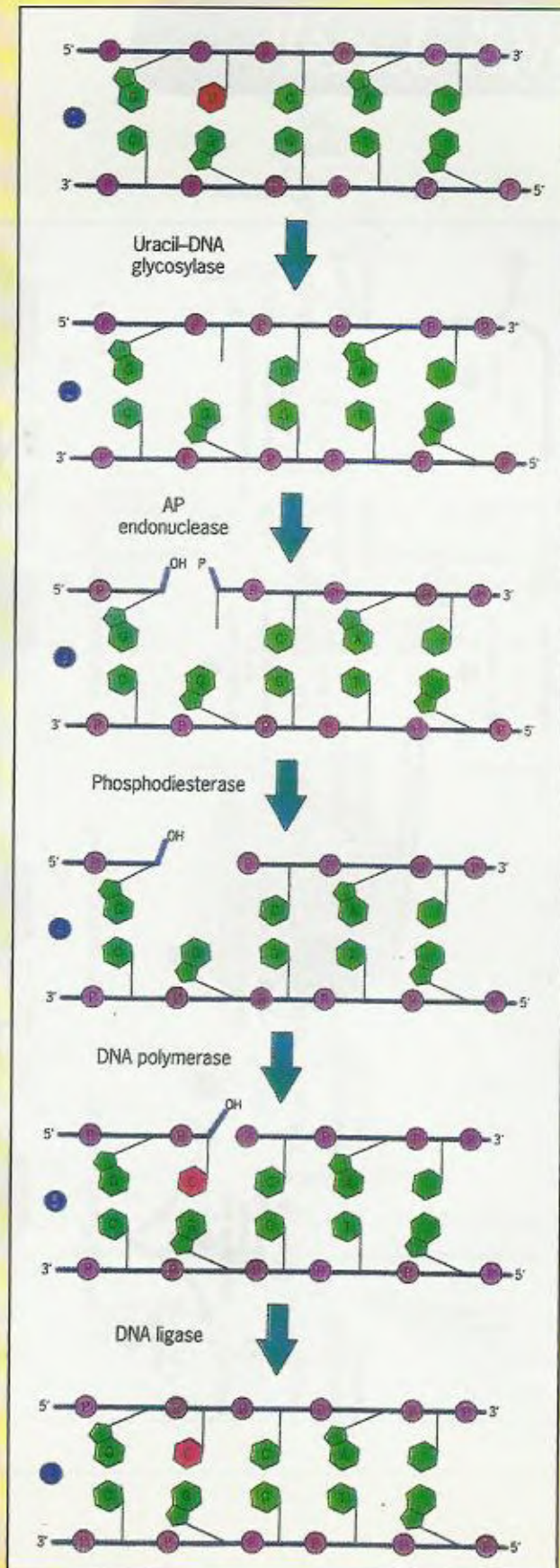
تفكيك الدايمر- الذي نتج تحت  
تأثير الأشعة فوق البنفسجية -  
بواسطة إنزيم photolyase.



(شكل ٦٦)

إصلاح الحمض النووي DNA عن طريق البدء  
بقطع النيوكليوتيد Nucleotide excision repair



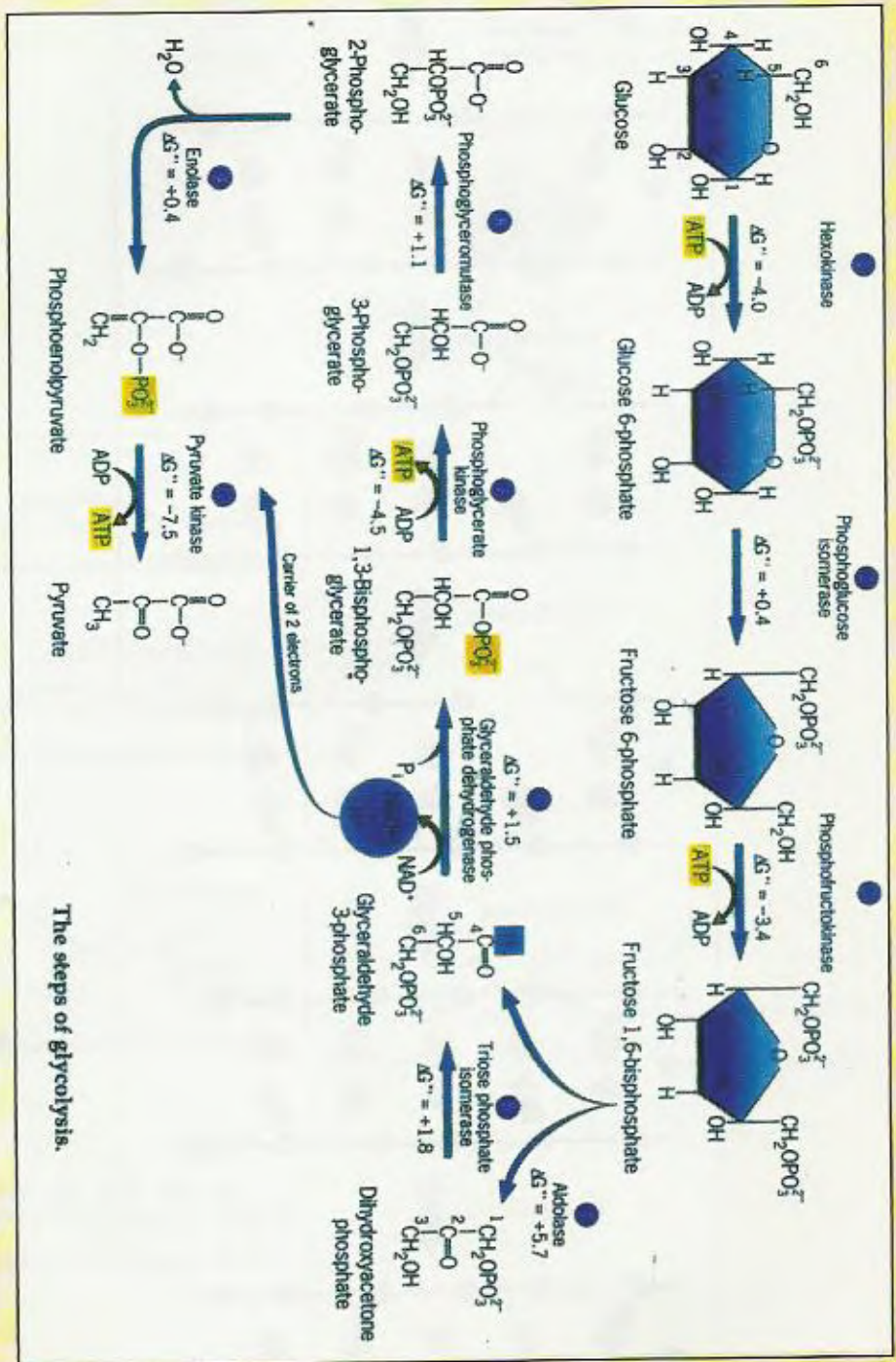


(شكل ٦٧)

إصلاح الحمض النووي DNA  
عن طريق البدء بقطع القاعدة  
النيتروجينية Base excision repair.



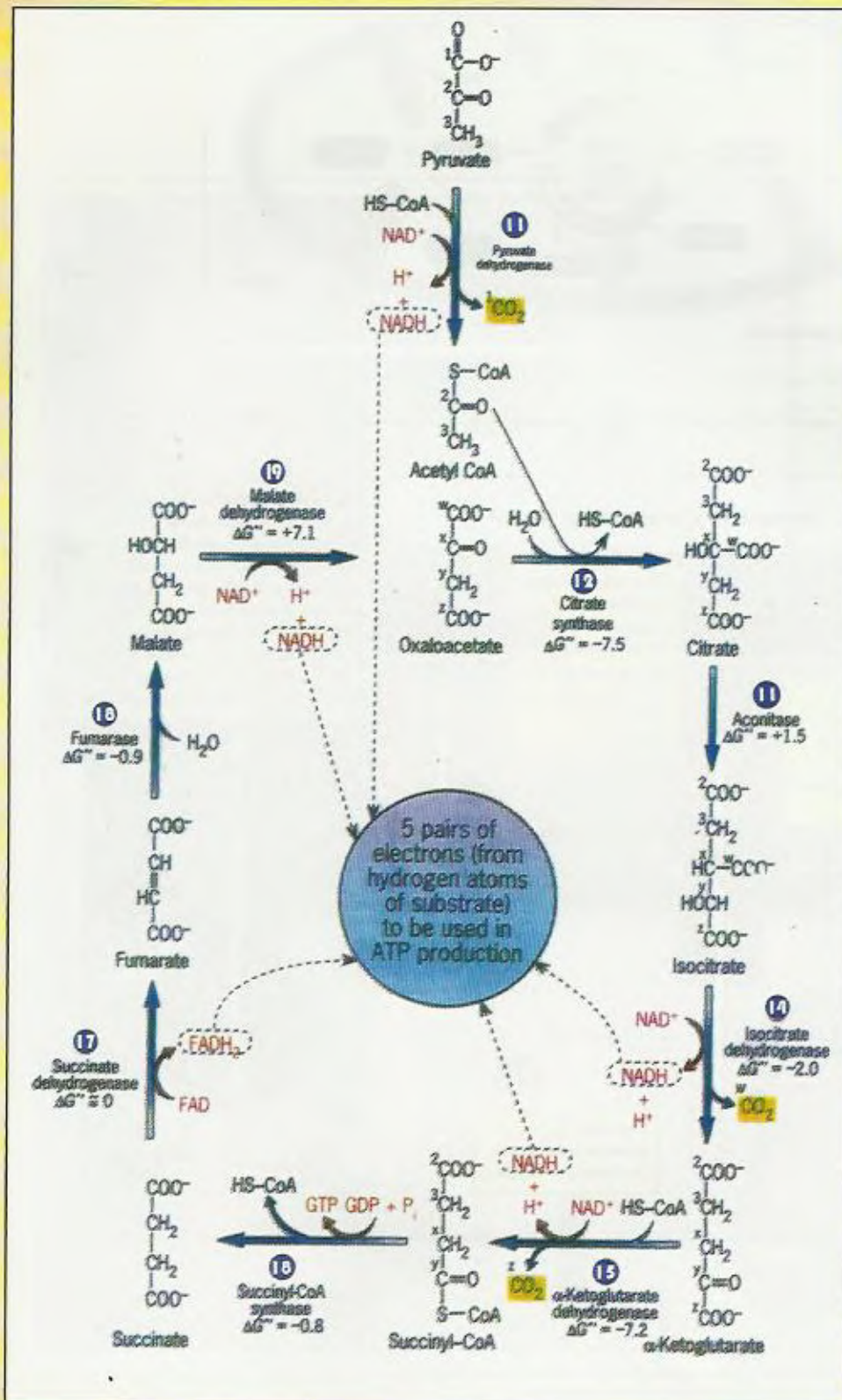
# الفصل الرابع



(شكل ٢١)

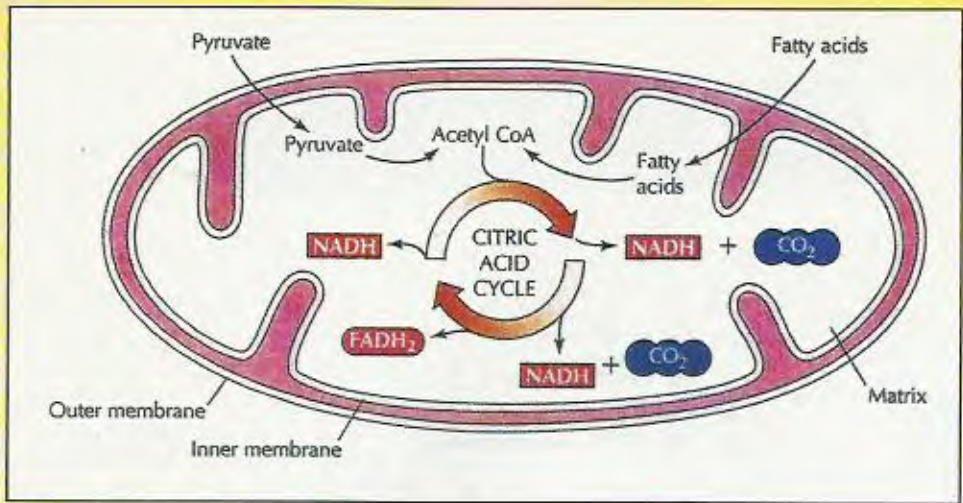
مراحل تكسير جزيء الجلوكوز Glycolysis.



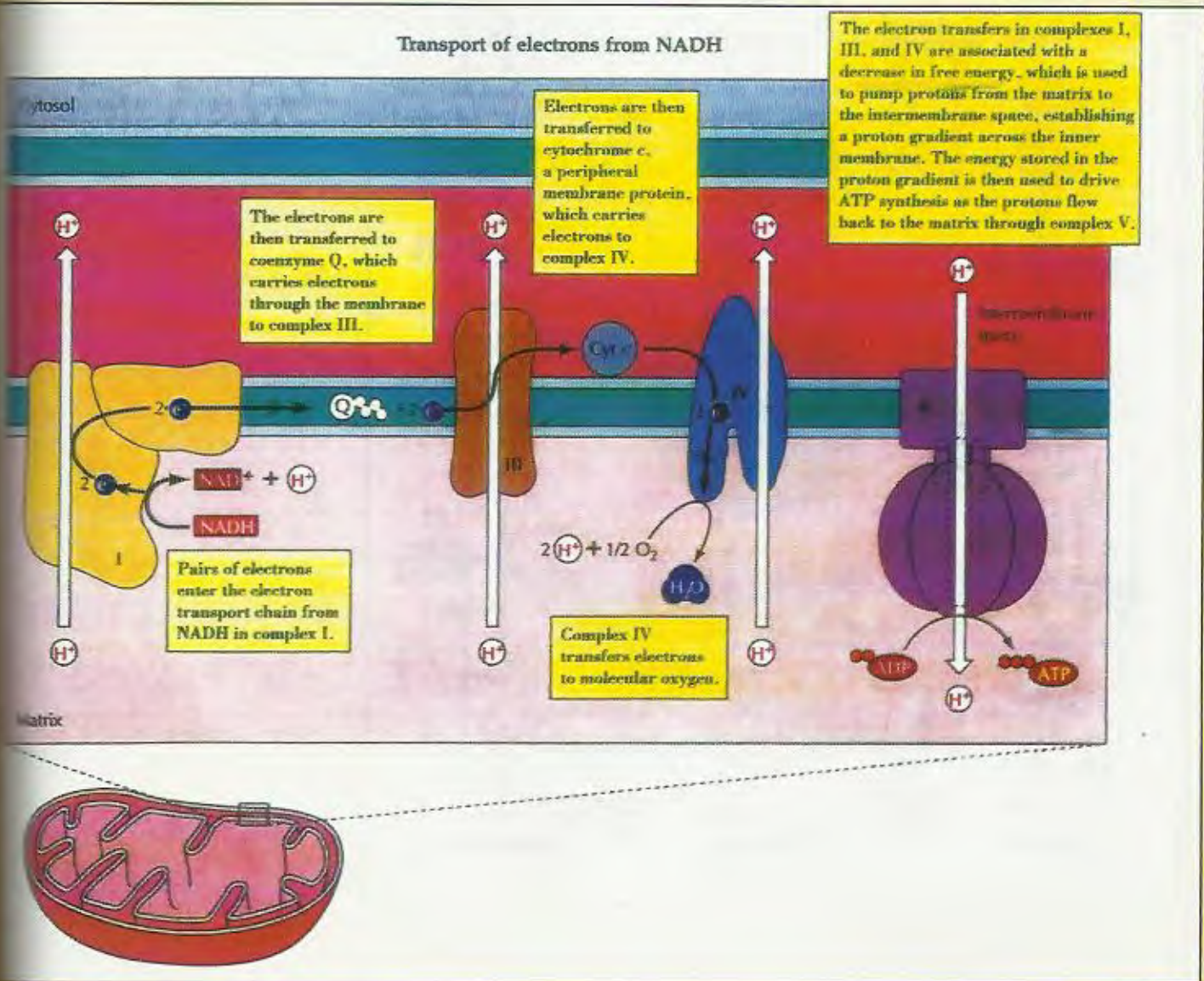


(شكل ٧٢)  
 دورة كريس  
 Krebs' Cycle  
 حسب اسم العالم  
 الذي صاغها  
 وتسمى أيضا  
 Tricarballic Acid Cycle  
 (TCA)  
 حسب أول مركب  
 يتكون فيها.



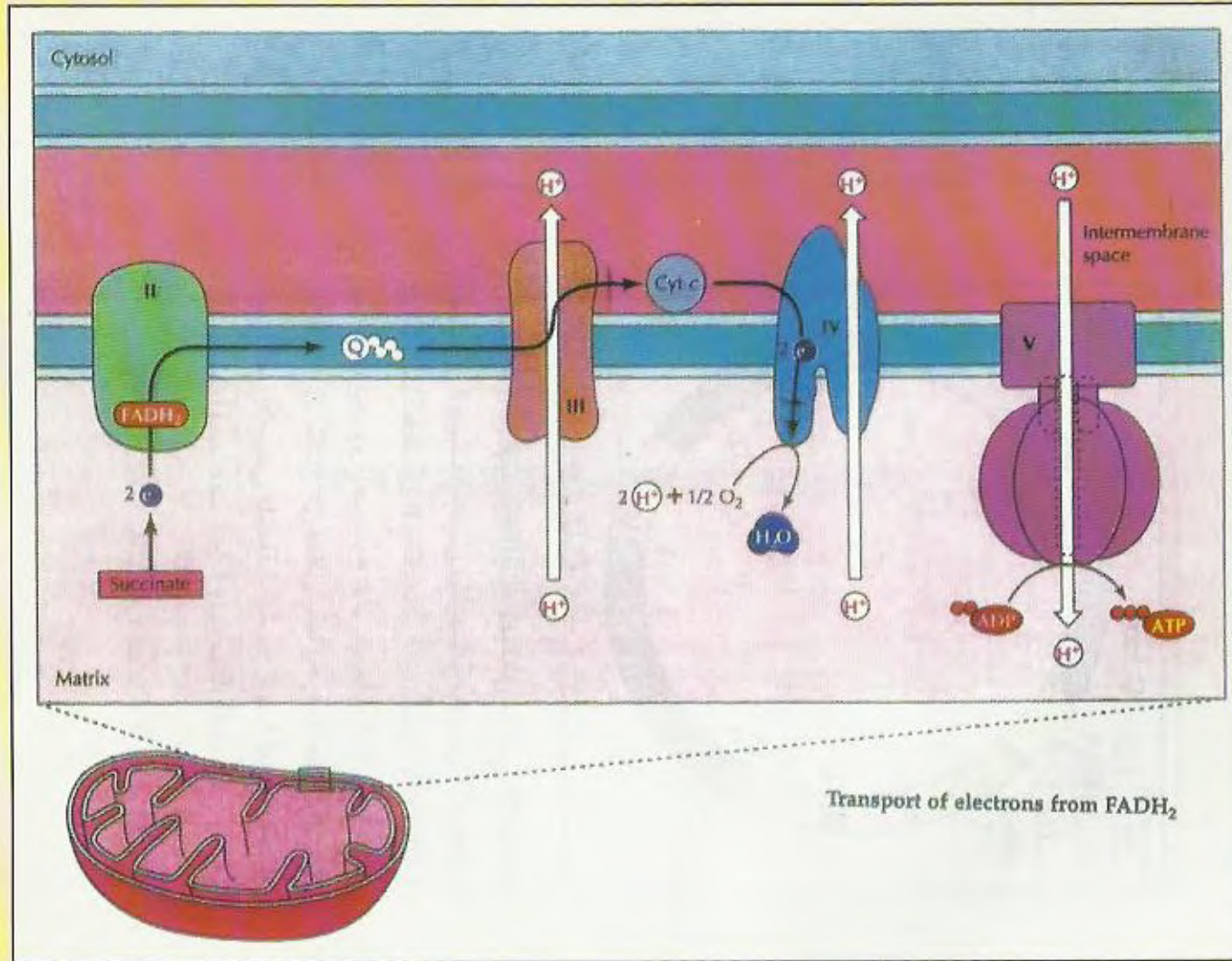


(شكل ٧٤) التحولات الكيميائية في الأرضية الداخلية للميتوكوندريا



(شكل ٧٥) نقل الإلكترونات من مركب NADH.



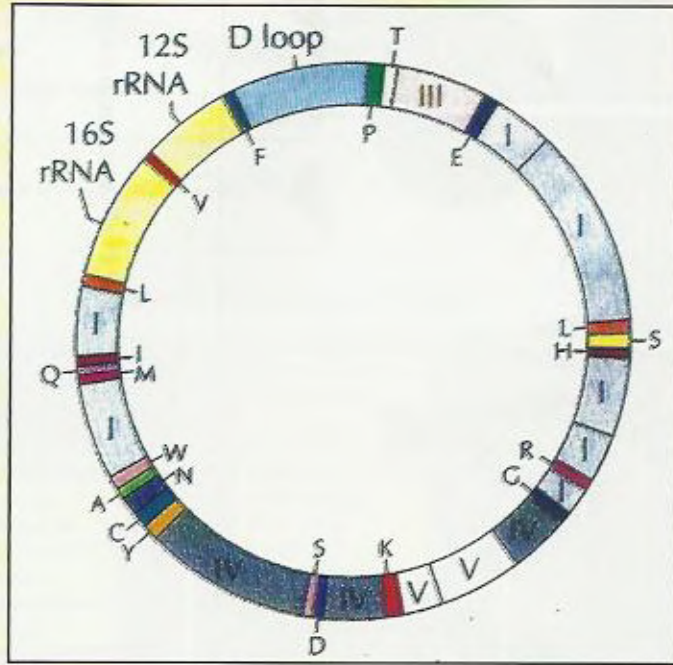


Transport of electrons from  $FADH_2$

(شكل ٧٦)

نقل الالكترونات من مركب  $FADH_2$  : لاحظ أن نقل الالكترونات من مركب  $FADH_2$  إلى co - enzyme Q لا يصحبه نقص ملحوظ في الطاقة الحرة، وعلى ذلك فإن البروتونات لاتضخ عبر الغشاء الداخلي للميتوكوندريا عند Complex II .

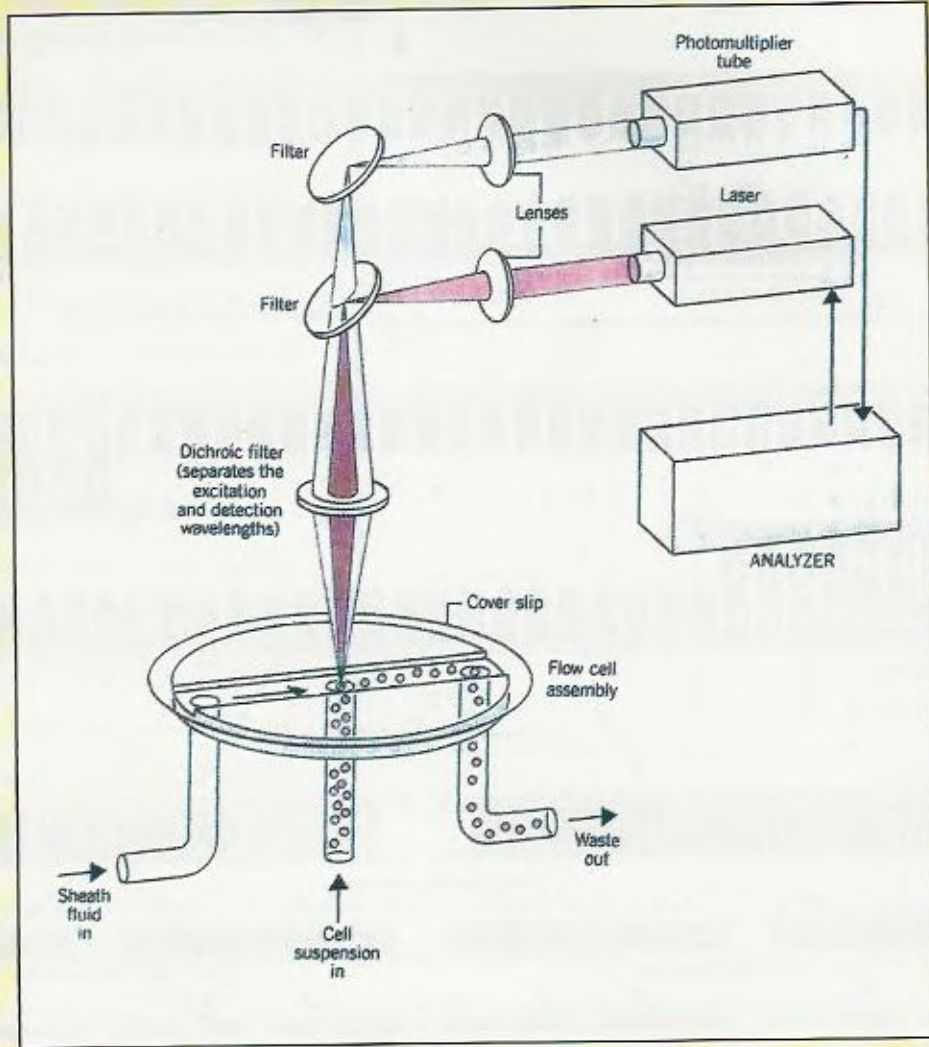




(شكل ٧٧) جينوم الميتوكوندريا في الإنسان:  
 يحتوي الجينوم على تتابعات تخص ١٣ مركبا  
 بروتينيا تكون المركبات التنفسية I, III, IV, V.  
 كذلك يحتوي الجينوم على جينات 12S, 16S تخص  
 22 t-RNAs أشير إلى كل منها بحرف واحد يدل على  
 الحمض الأميني. المنطقة المشار إليها D loop تحتوى  
 على منشأ تضاعف DNA وبروموتار النسخ.



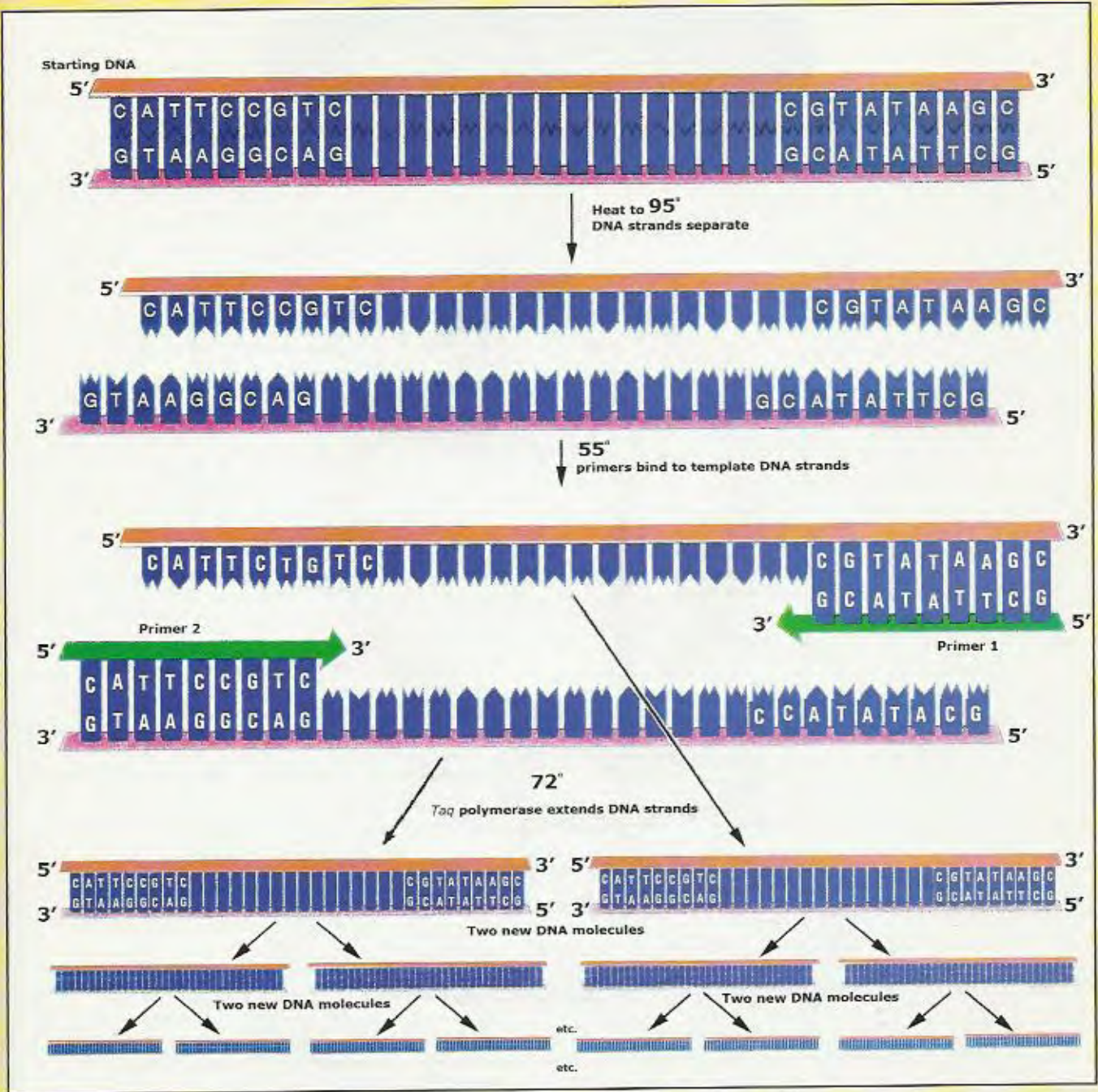
## الفصل الخامس



(شكل ٧٩)

رسم يوضح المكونات الأساسية في استخدام تقنية Flow Cytometry.





(شكل ٨١)

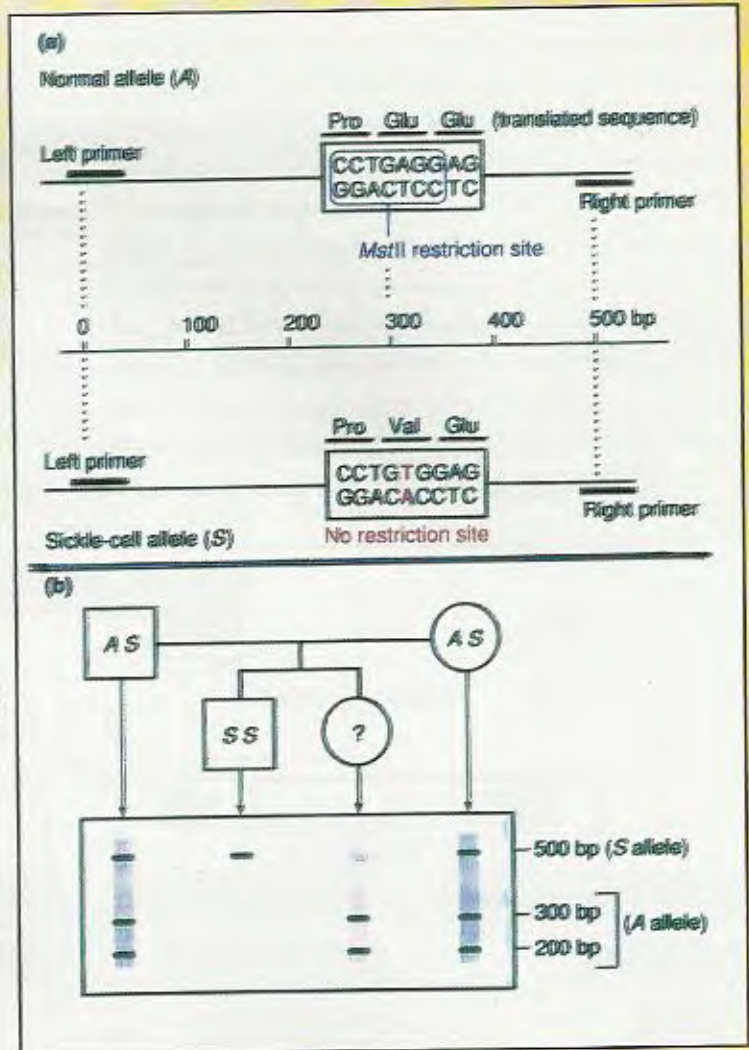
آلية عمل تقنية PCR لمضاعفة عدد جزيئات حمض DNA باستخدام جهاز Thermal Cycler. تصغير رسم الجزيئات دورة بعد دورة ليس حقيقيا ولكنه فقط لاستيعاب دورات الجزيئات الناتجة في الحيز المتاح.



(شكل ٨٢)  
استخدام تقنية PCR  
وتقنية gel electrophoresis  
في تشخيص وجود مرض  
الأنيميا المنجلية.

(a) الرسم العلوي لتتابع النيوكليوتيدات  
في الحالة السوية، وعندئذ يعمل إنزيم  
القصر وبذا تكون الأجزاء المضاعفة  
صغيرة الحجم. الرسم السفلي لتتابع  
النيوكليوتيدات في الحالة المرضية،  
وعندئذ لن يعمل إنزيم القصر وبذا  
تكون الأجزاء المضاعفة من حمض  
DNA كبيرة الحجم.

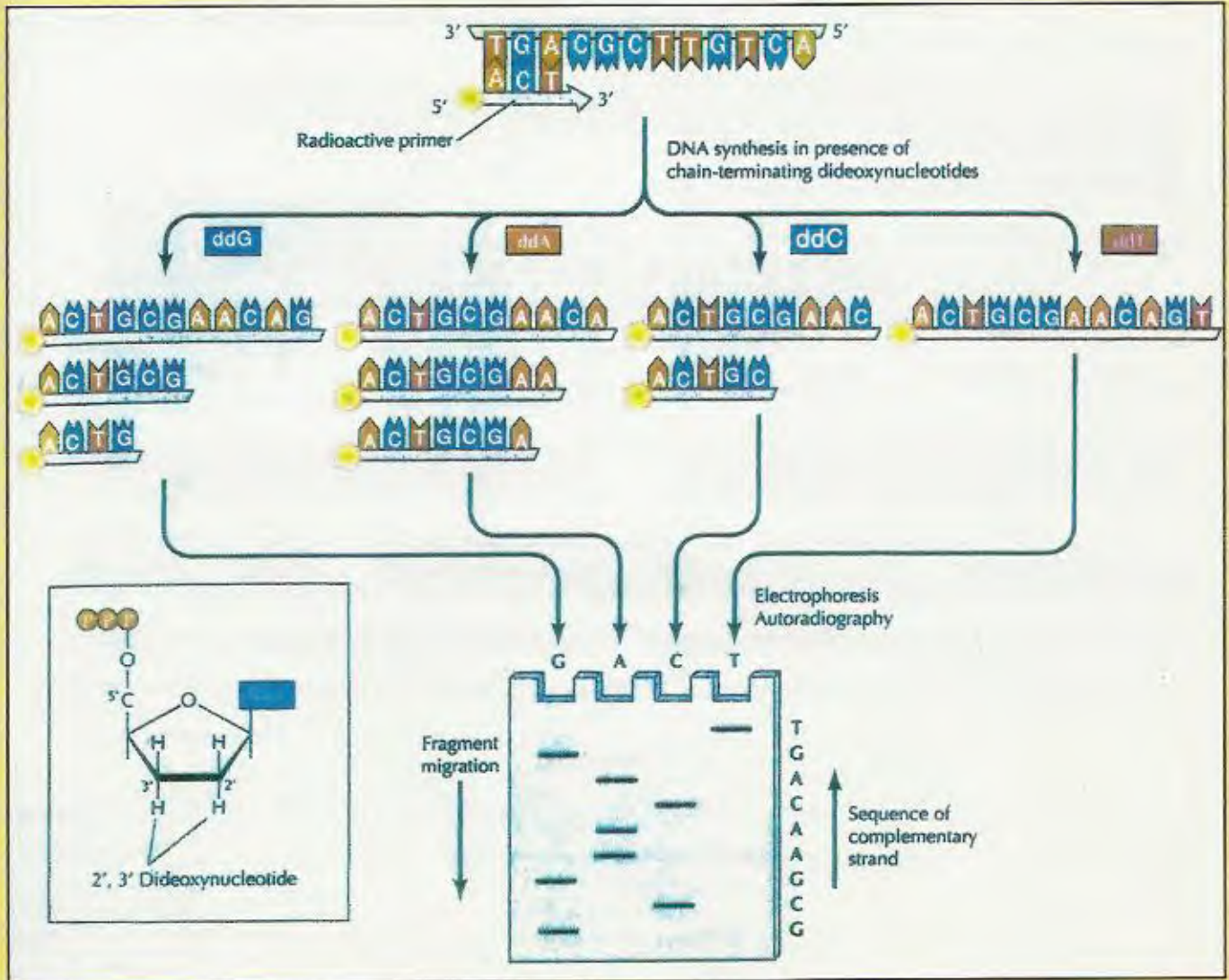
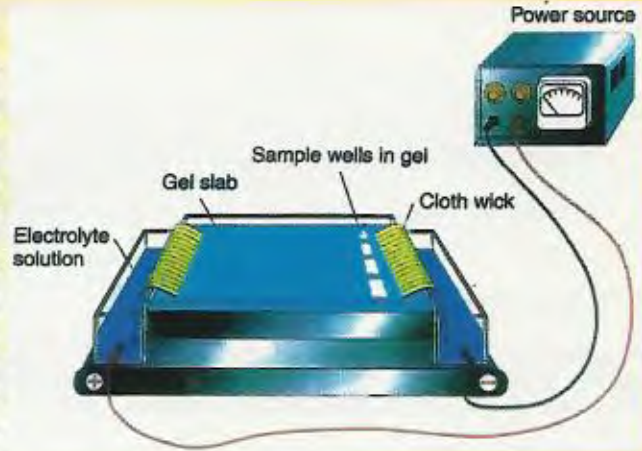
(b) خريطة عائلة لرجل وزوجته أنجبا  
طفلا مصابا بالمرض، والأم حامل في  
طفلة غير معلوم حالتها المرضية.  
التفريد الكهربى في الجيلتين أوضح  
أن كلا من الأب والأم حامل لجين المرض  
(حيث له شريط band كبيرة الحجم  
500bp تمثل الجين السليم، وشريطان  
2 bands صغيرا الحجم 300bp & 200bp



يمثلان جزئى الجين غير السوى) وبذا فكل منهما خليط فى الصفة المرضية ولا تظهر عليهما  
أعراض المرض. أما الطفل الأول فمادته الوراثية كلها لم تقطع بإنزيم القصر وبالتالي تجمعت  
كلها وأنتجت band واحدة كبيرة الحجم 500bp. أما الجنين فقد أعطى شريطين 2 bands صغيرى  
الحجم فقط مما يدل على عدم احتوائه على مادة وراثية لم تقطع بإنزيم القصر وبالتالي فجيناته  
سليمة ويرمز له AA.

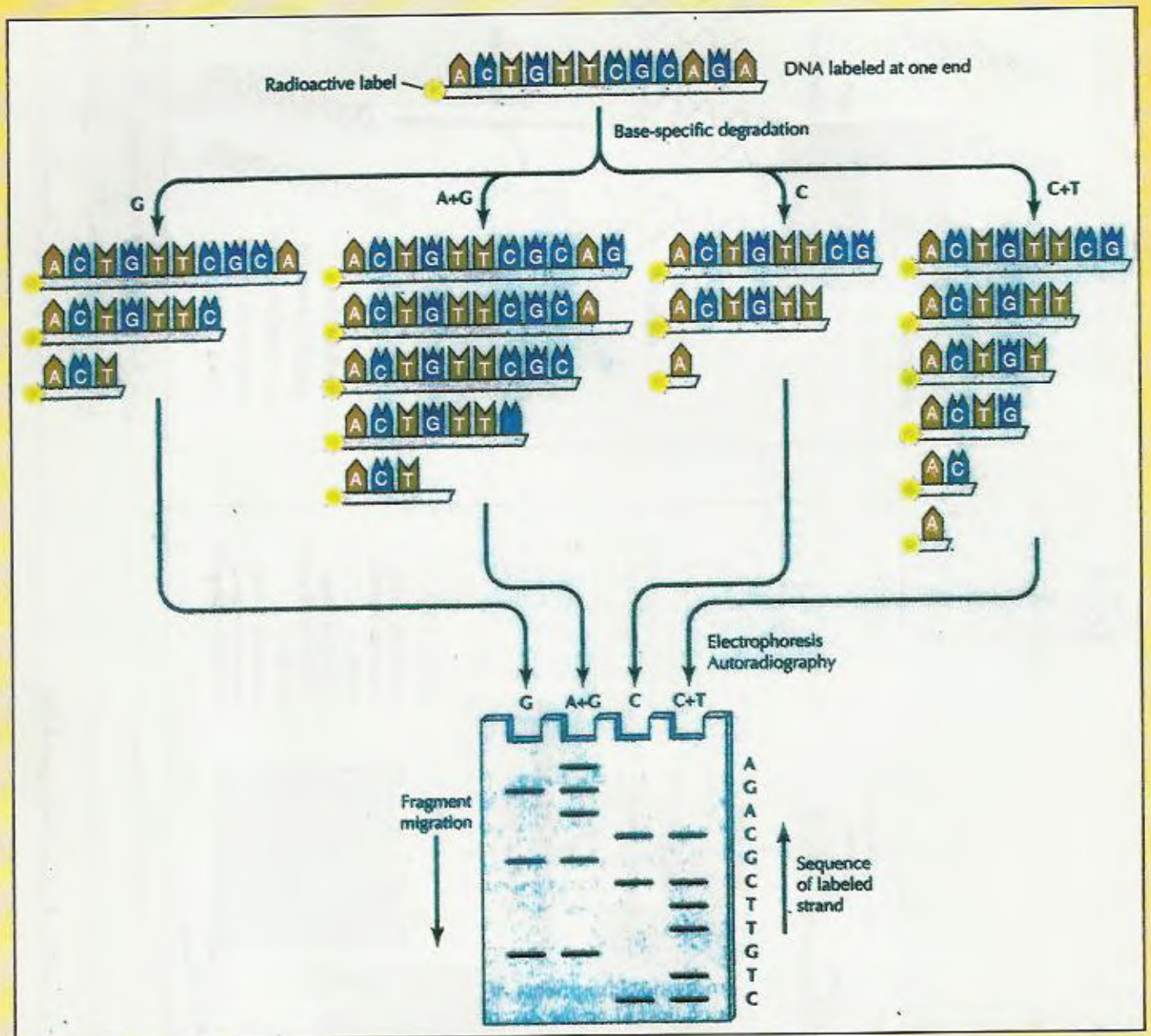


(شكل ٨٣) جهاز التفريد الكهربى على الجيلاتين  
 gel electrophoresis : لوح الجيلاتين يوضع فى الإناء  
 الداخلى. محلول الكتروليتى يوضع فى الإناءين  
 الخارجى والداخلى. قطع ورقية تغمر لتصل ما بين  
 السائل فى الإناءين. الطبقة الخارجى يتصل عند  
 أحد جوانبه بمصدر كهربى. تعمل حفر  
 slots or wells فى لوح الجيلاتين ناحية القطب الكهربى  
 السالب. توضع كل عينة من الحمض النووى DNA  
 فى إحدى الحفر ثم يتم تشغيل التيار الكهربى.  
 يعمل ذلك على تحريك قطع الحمض النووى داخل  
 كل حفرة داخل الجيلاتين. طول المسافة التى  
 تقطعها قطع الحمض النووى داخل لوح الجيلاتين  
 تتناسب عكسيا مع حجم كل منها، يتم إظهار مواقع تجمعات قطع DNA عن طريق صبغ معين.



(شكل ٨٥ أ) طريقة سانجر للكشف عن تتابع النيوكليوتيدات فى الحمض النووى DNA.

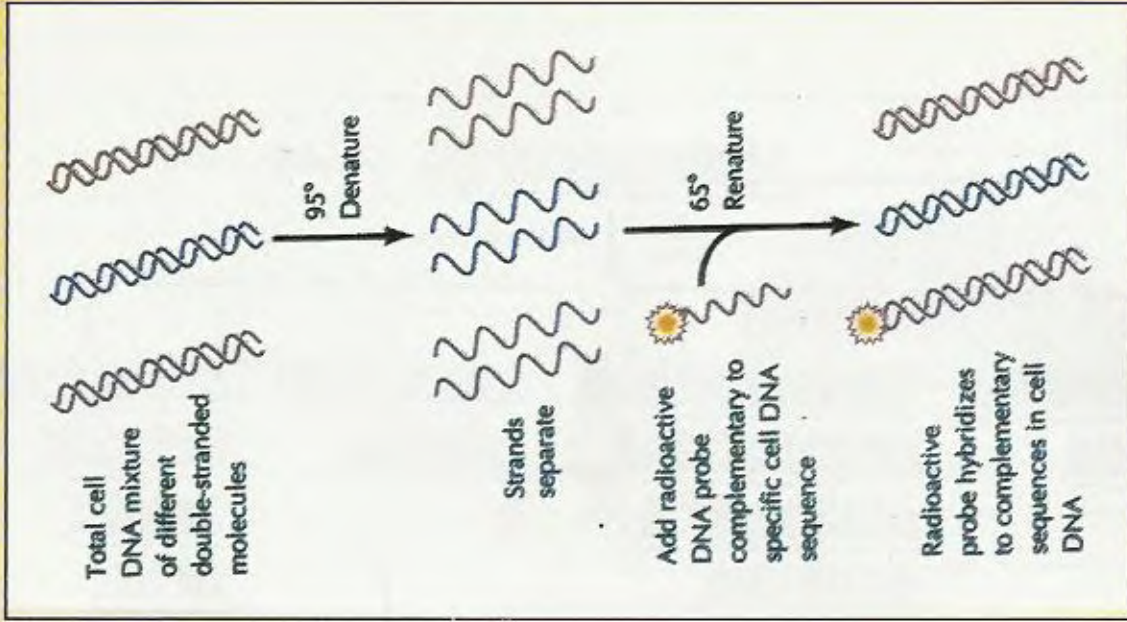




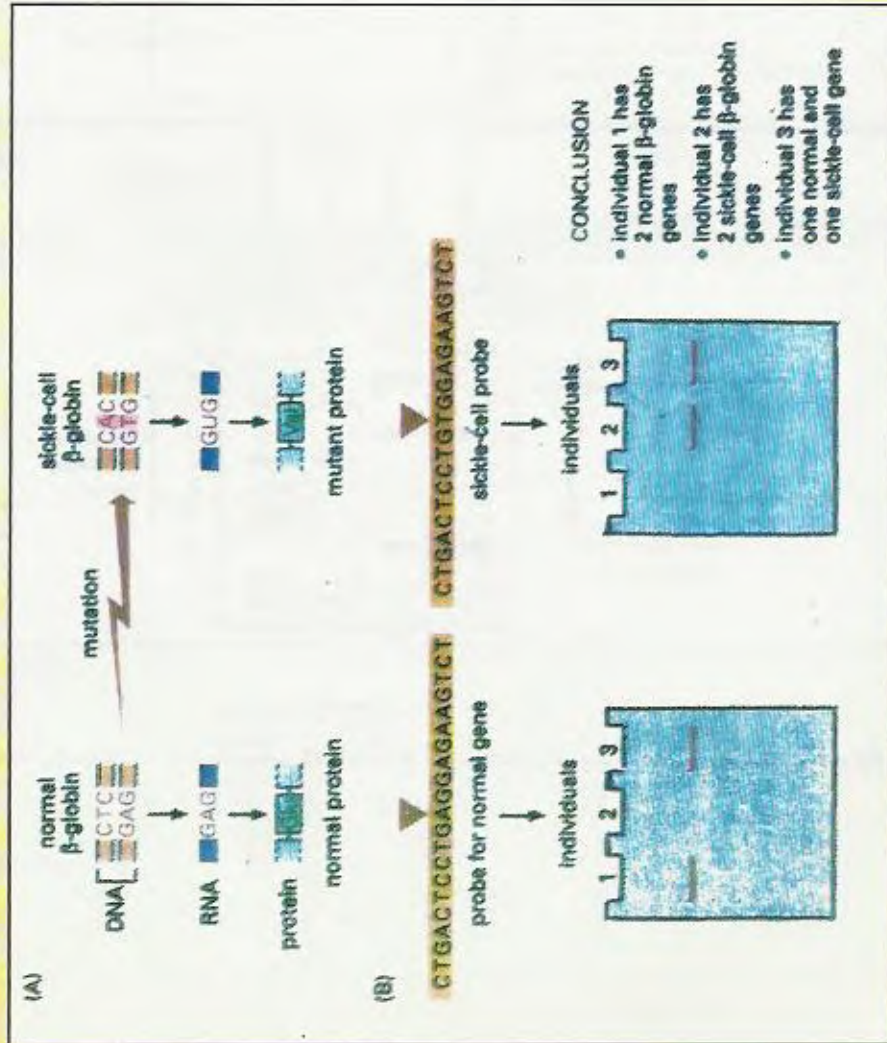
(شكل ٨٥ ب)

طريقة ماكسام وجلبرت للكشف عن تتابع النيوكليوتيدات في الحمض النووي DNA.



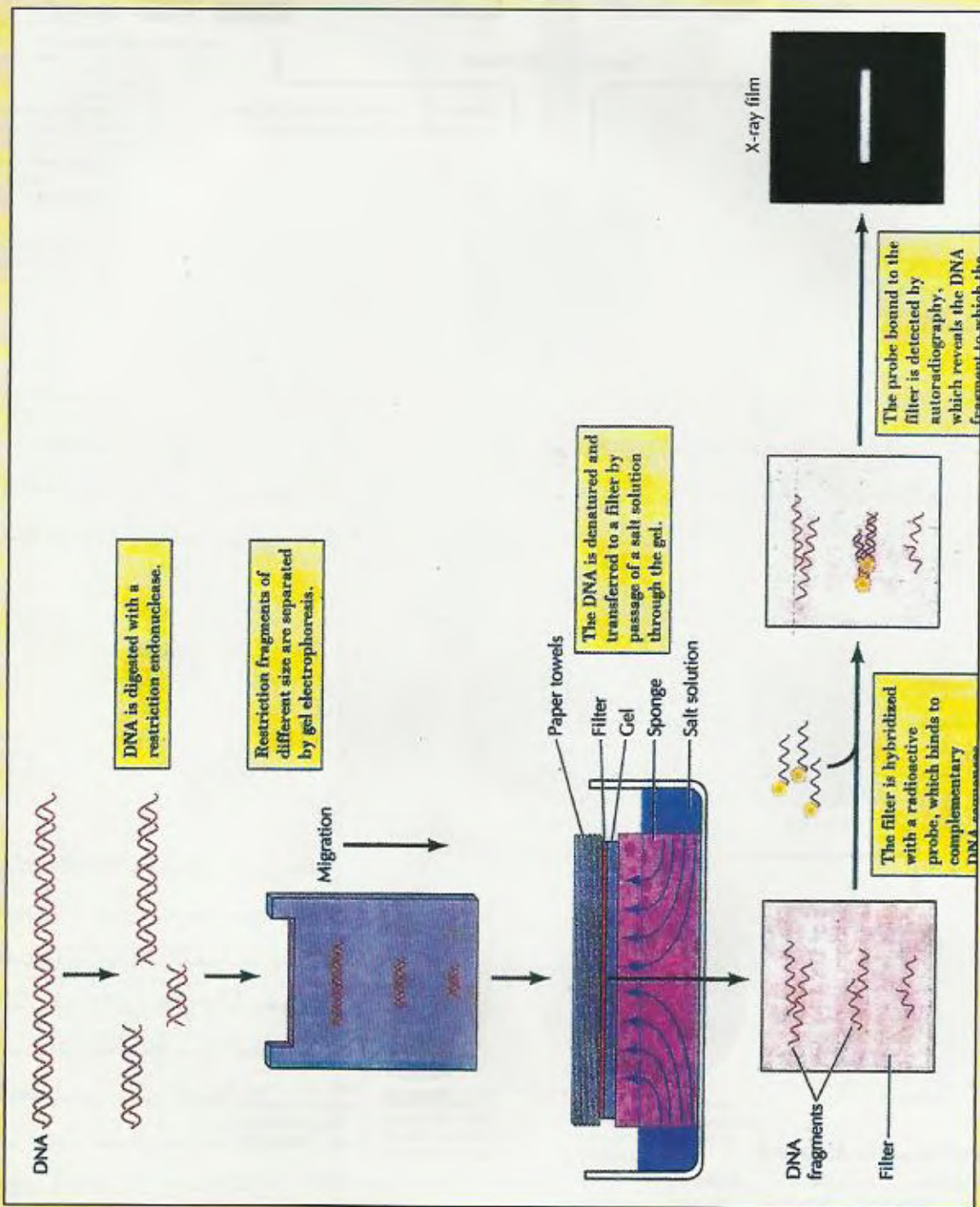


(شكل ٨٦) يستخدم مجسم مشع من الحمض النووي DNA للكشف عن تتابع معين من جزيئات الحمض (أنظر الماتن).



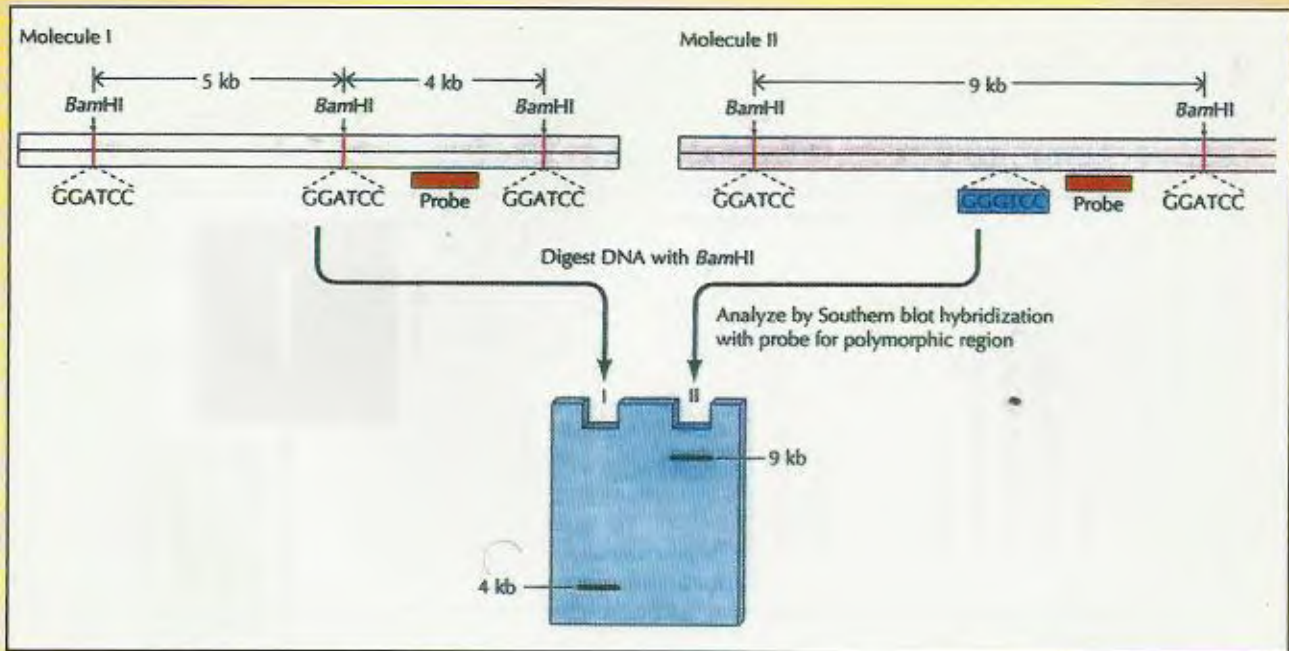
(شكل ٨٧) الكشف عن وجود الطفرة المسببة للأنيميا المنجلية، باستخدام المجسات والفصل الكهربى فى الجيلاتين (أنظر الماتن).



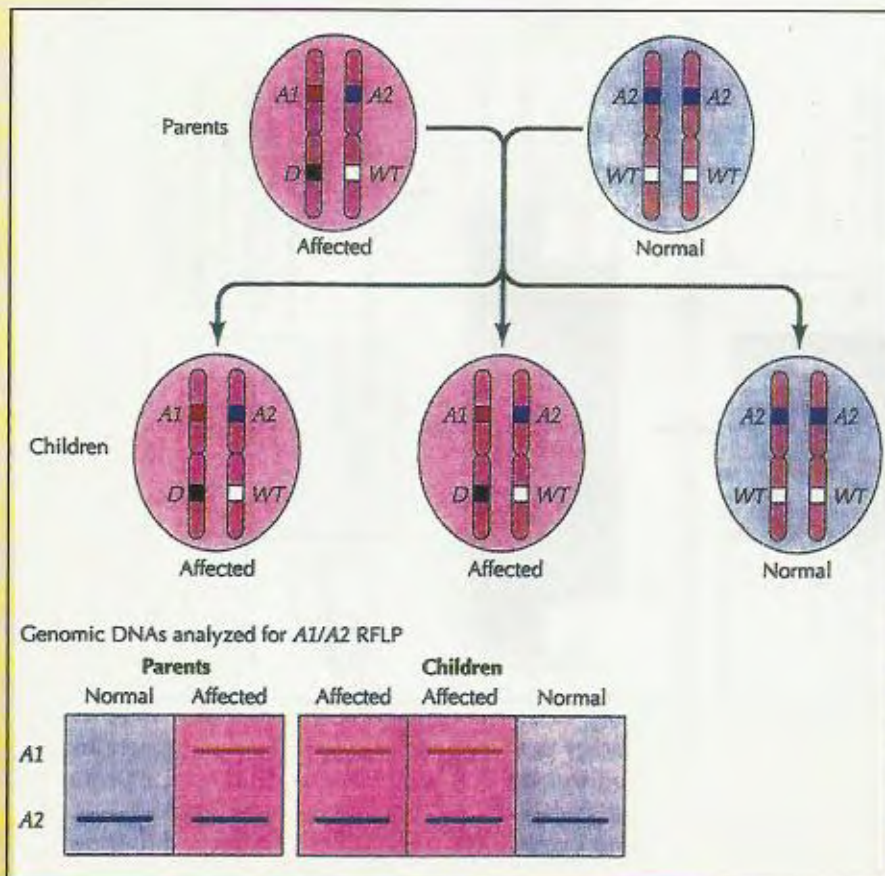


(شكل ٨٨) تقنية التقاط سزرن. انظر المتن



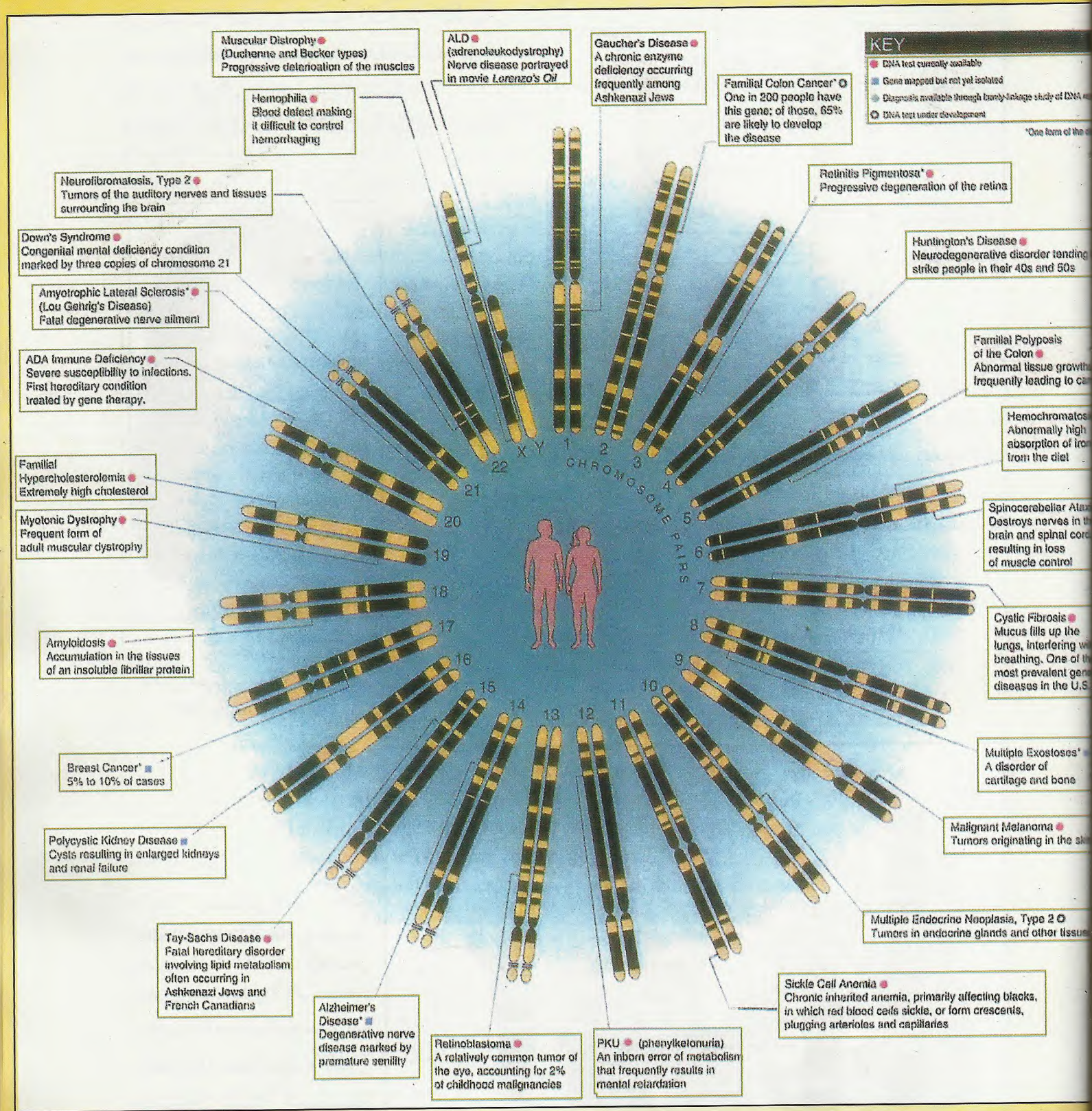


(شكل ٩١) تقنية RFLP. يمكن بها الكشف عن وجود طفرة باستخدام إنزيم قصر، ومجس Probe والفصل الكهربى فى الجيلاتين. الطفرة فى جزء DNA إلى اليمين تتمثل فى طفور «A» إلى «G»، مما جعل إنزيم القصر لا يعمل عند هذا الموقع.



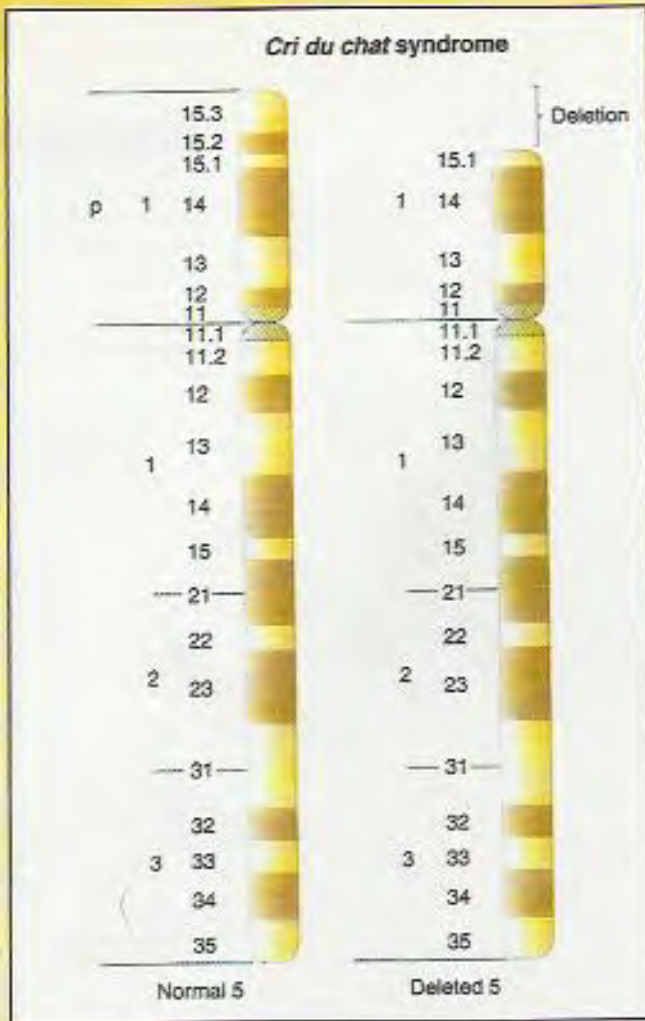
(شكل ٩٢) مثال لارتباط linkage جين مرض مع موقع حدوث RFLP التفرقة بين الشخص المريض والشخص السوى تتضح من التفريد الكهربى على الجيلاتين. فى هذا المثال يوجد linkage بين A 1 and D (راجع المتن).





(شكل ٩٣) كروموسومات الإنسان موقعا عليها أهم الأمراض الوراثية التي تصيب الإنسان.





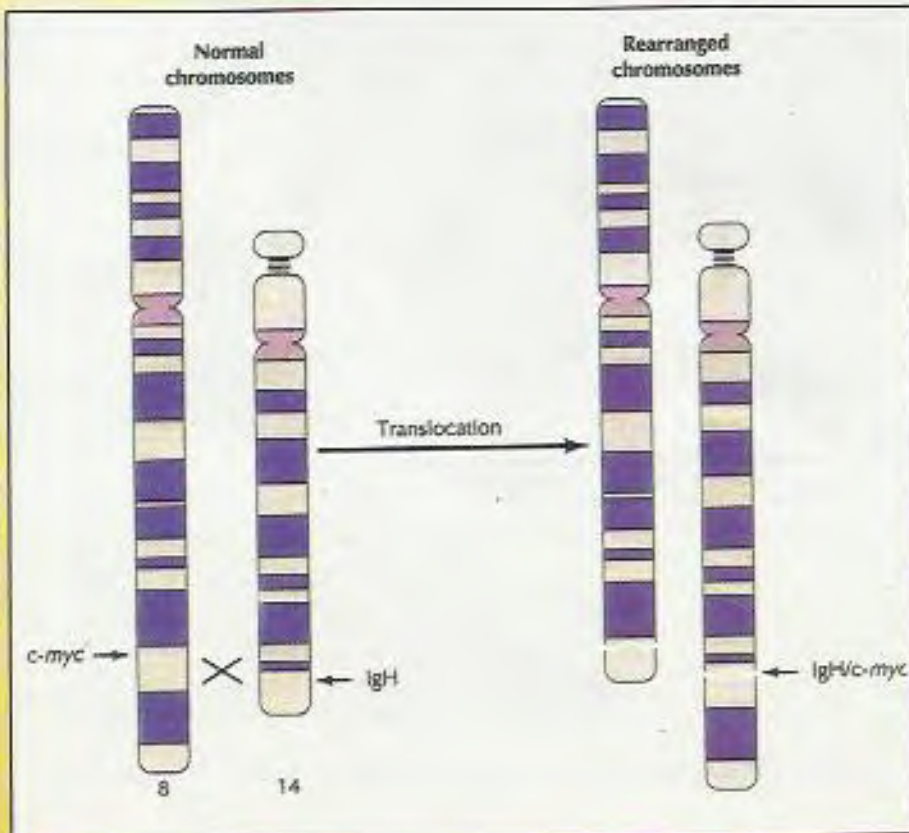
(شكل ١٠٠)

إلى اليسار الكروموسوم رقم (٥) الطبيعي، إلى اليمين الكروموسوم رقم (٥) لشخص مصاب بالمرض الوراثي cri du chat syndrome. لاحظ أن طرف الذراع القصيرة مبتور Deleted.



(شكل ١٠٢)

طفل مصاب بالمرض الوراثي Burkitt lymphoma

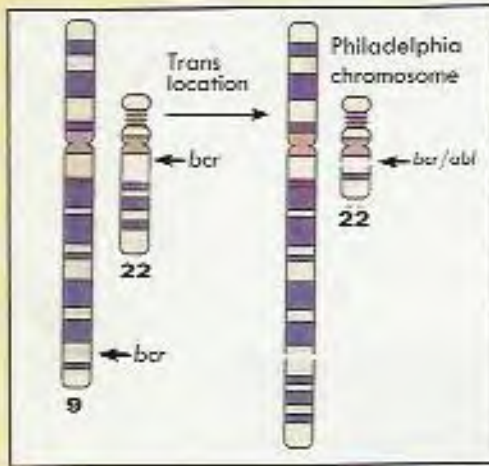
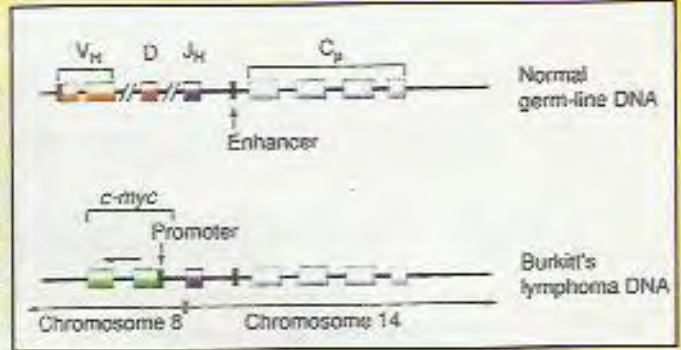


(شكل ١٠٣)

انتقال جزء من الكروموسوم رقم (٨) - والذي يحمل الجين المسرطن الأولى *c-myc* - وارتباطه بالكروموسوم رقم (١٤) عند موقع الجين المسئول عن السلسلة الطويلة في الجسم المضاد antibody والتي يرمز لها (IgH). ويؤدي ذلك إلى أن الجين *c-myc* يصبح تعبيره غير سوى.

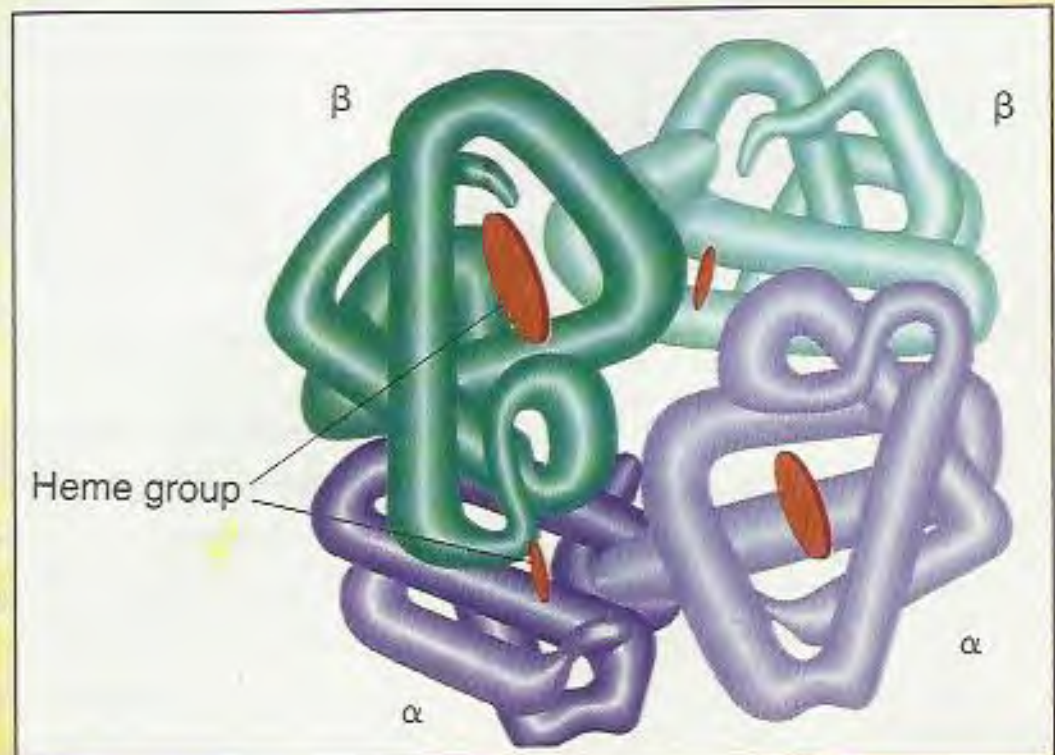


(شكل ١٠٤) الرسم العلوي لجزء من الكروموسوم رقم ١٤: الرسم السفلي يبين الجين *c-myc* الخاص بالكروموسوم رقم (٨) وانتقاله بجانب المجموعة  $C_{\mu}$  الخاصة بالكروموسوم رقم (١٤) وعندئذ يصبح الجين *c-myc* تحت تأثير enhancer مما يؤدي إلى إنتاج كمية كبيرة من البروتين *c-myc*.

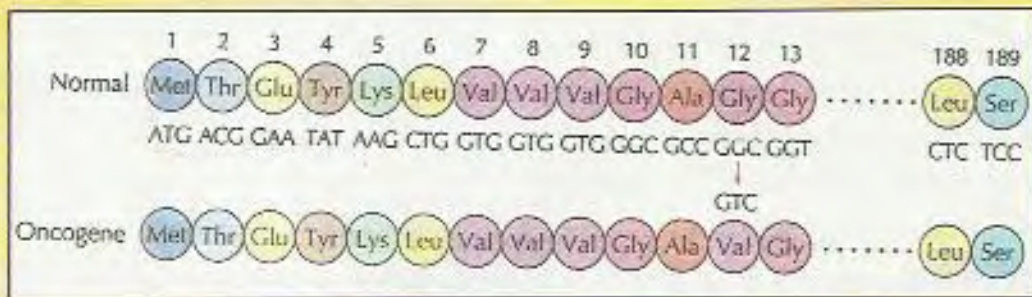


(شكل ١٠٥) انتقال الجين المسرطن *abl* من الكروموسوم رقم (٩) إلى الكروموسوم رقم (٢٢) ليكون ما يعرف باسم «كروموسوم فيلاديلفيا» المرتبط بحالة سرطان الدم المعروفة باسم Chronic myelogenous leukemia. لاحظ أن الجزء المنقول يرتبط بالكروموسوم رقم (٢٢) في وسط الجين *bcr*.

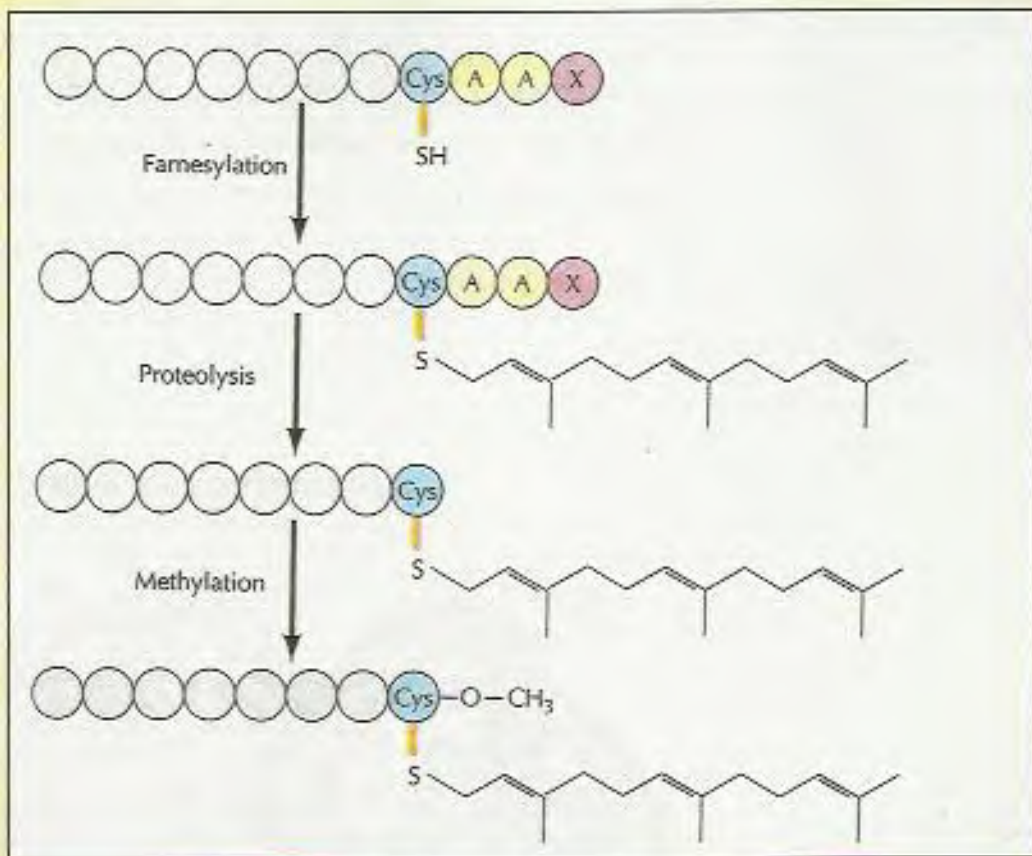
(شكل ١٠٧)  
جزء  
الهيموجلوبين  
يتكون من  
أربع سلاسل  
من الأحماض  
الأمينية (اثنان  
ألفا واثنان بيتا)  
بالإضافة إلى أربع  
مجموعات حديد  
(هيم).







(شكل ١٠٩) تكون الجين المسرطن *ras* الذي يسبب سرطان المثانة عن طريق طفرة نقطية حولت الشفرة رقم (١٢) من GGG إلى GTC ، وبالتالي وضع الحمض الأميني «فالين» بدلا من الحمض الأميني جليسين.



(شكل ١١٠)

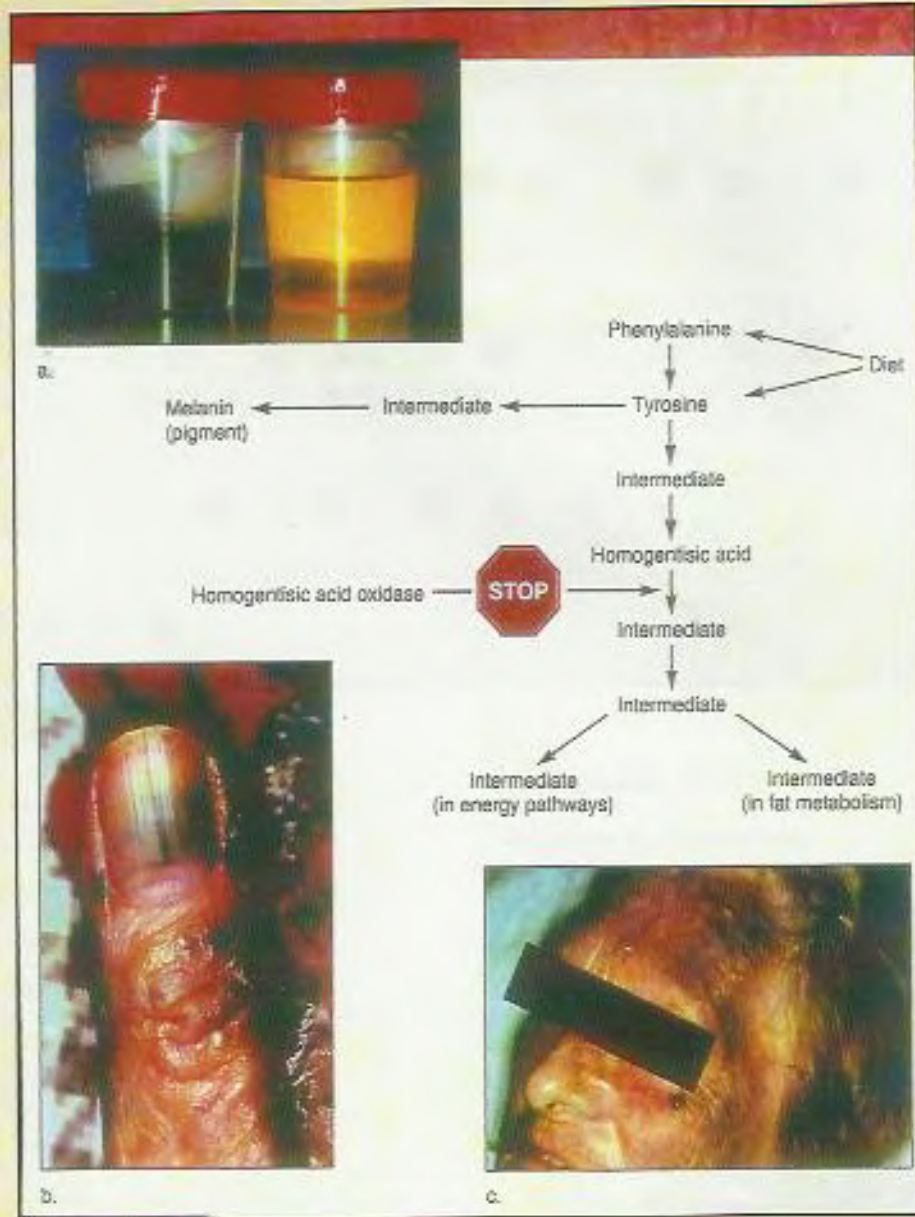
Prenylation (أي إضافة دهون معينة تحتوى على prenyl groups) للستين عند الطرف C-terminal. يتم ذلك وفقا للخطوات الآتية:

(أ) يتصل الستين بحمضين aliphatic (A) (A) يتبعهما حمض أميني ثالث (A)، فيضاف مجموعة farnesyl تتكون من ١٥ ذرة كربون.

(ب) تزال الأحماض الأمينية الثلاثة سالفة الذكر فيصبح الستين عند C-terminus.

(ج) تضاف مجموعة ميثيل للستين.

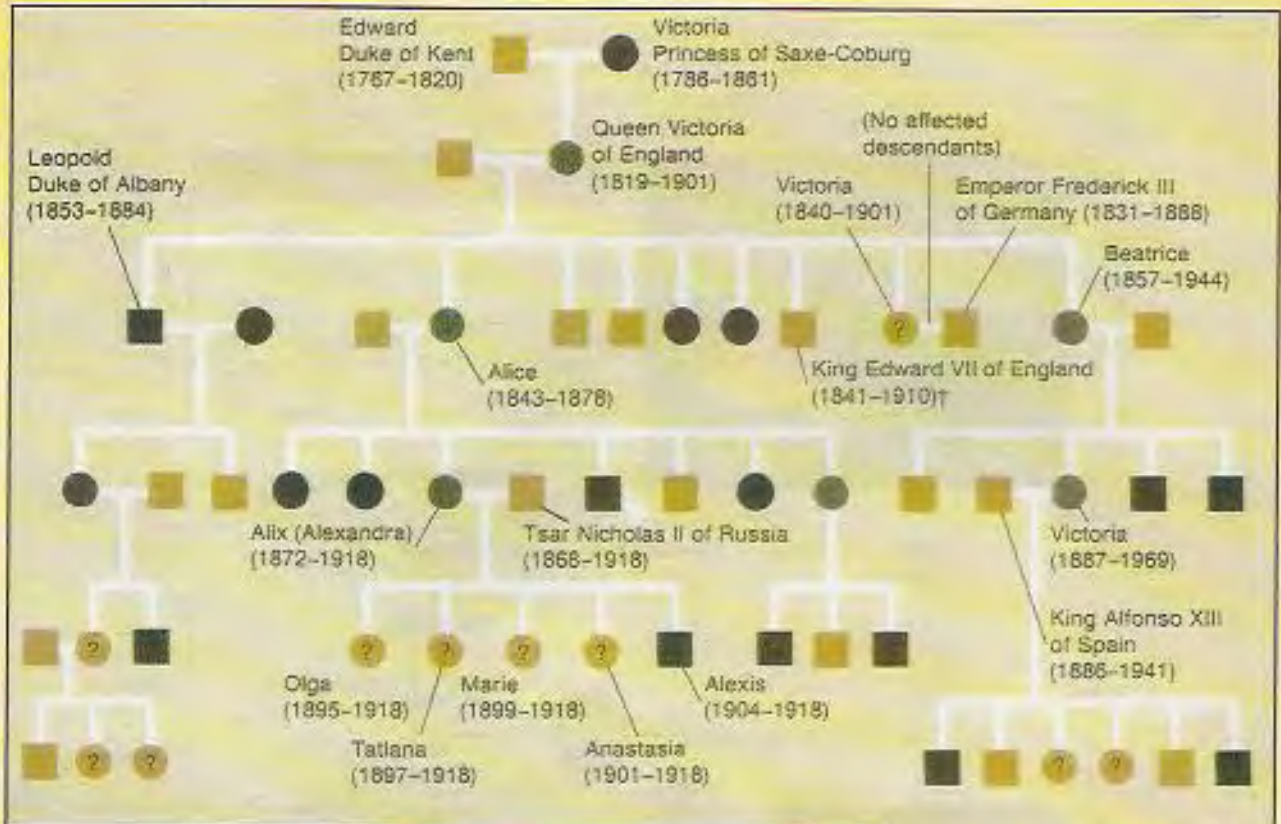




(شكل ١١٢)

حالة alkaptonuria التي تنشأ عن نقص إنزيم Homogentisic acid oxidase الضروري للتحويلات الغذائية للحمض الأميني Tyrosine. (أنظر المثن).

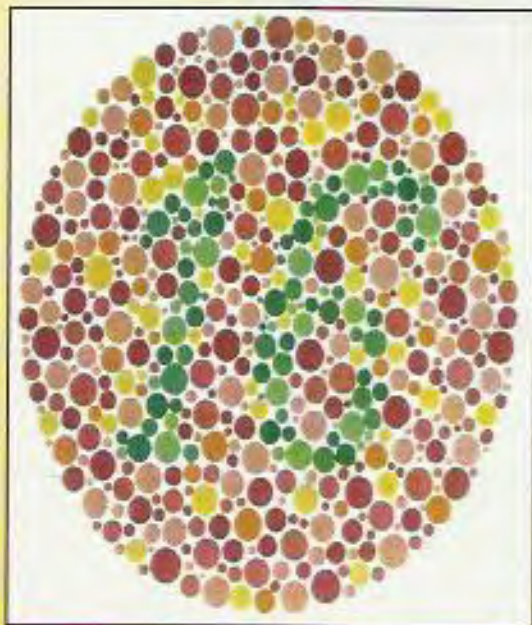




†(Descendants include present British royal family)

- Noncarrier female
- Carrier (heterozygous) female
- Possible carrier female
- Normal male
- Affected male

(شكل ١٢٣)  
توريث مرض الهيموفيليا  
في نسل فيكتوريا  
ملكة إنجلترا (١٨١٩ - ١٩٠١)



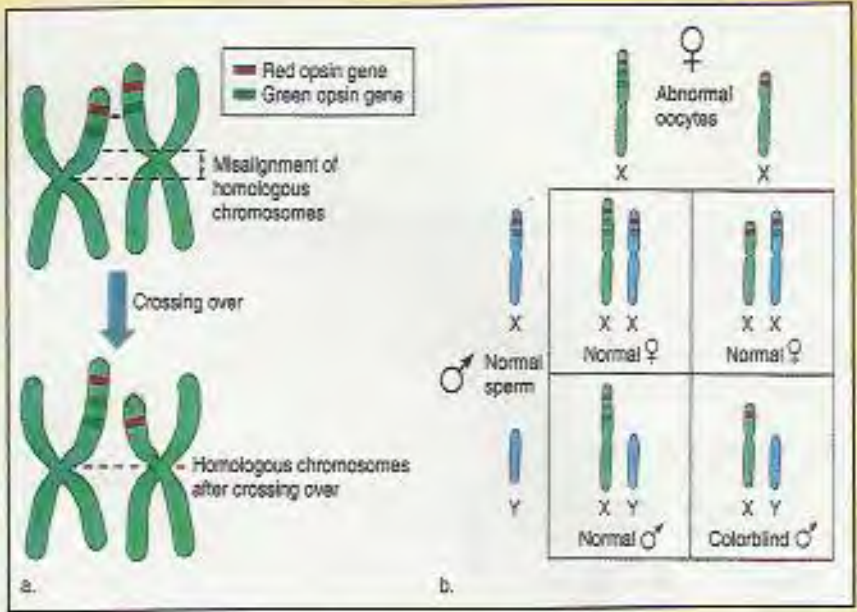
(شكل ١٢٥)  
المصابون  
بعمى الألوان  
لا يمكنهم  
تمييز الرقم ١٦  
الذي تكونه  
البقع الخضراء



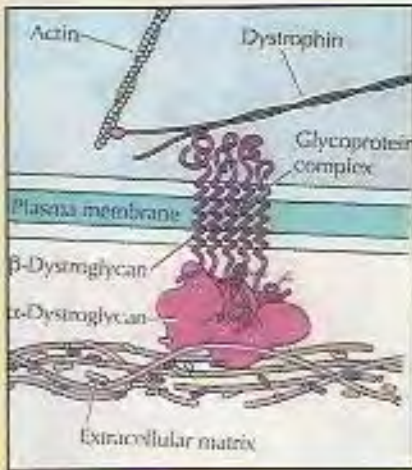
(شكل ١٢٦)

### آلية توريث عمى الألوان

إلى اليسار فوق: الكروموسومان (X) قبيل حدوث التصالب والعبور وهما هنا متجاوران ولكن في تقابل غير منضبط.  
إلى اليسار تحت: الكروموسومان بعد حدوث التصالب والعبور ونتج عن عدم انضباط تقابلهما تبادل غير متساو بين الكروماتيدين الداخليين.



خارج المستطيل الداخلي يشاهد احتماليين لبويضات الأنثى واحتمالين للحيوانات المنوية.  
داخل المستطيل الداخلي نشاهد الاحتمالات الأربعة للنسل الناتج عن التزاوج.



(شكل ١٢٨) بروتينين الدستروفين يربط بين خيوط الهيكل الخلوي في سيتوبلازم الليقة العضلية والجليكوبروتينين العابر للغشاء الخلوي والذي يرتبط مع مكونات خارج الليقة العضلية.

(شكل ١٢٧)

### توريث مرض

Ichthyosis

وهو صفة

متنحية مرتبطة

بالكروموسوم (X)

يشاهد في هذا

الشكل ساق مصابة

بالمريض، كما تشاهد

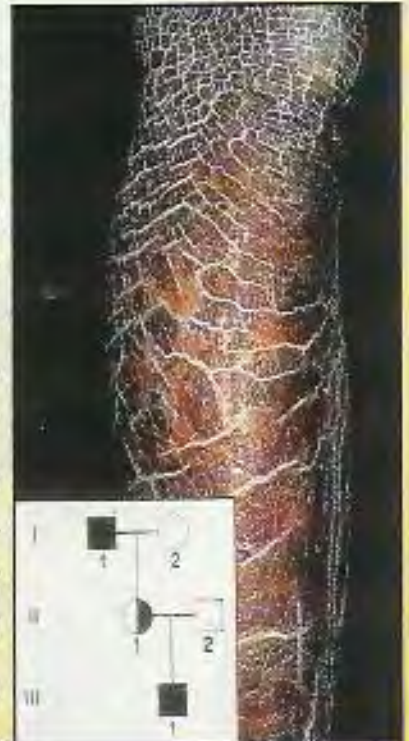
خريطة عائلة من

ثلاثة أجيال توضح

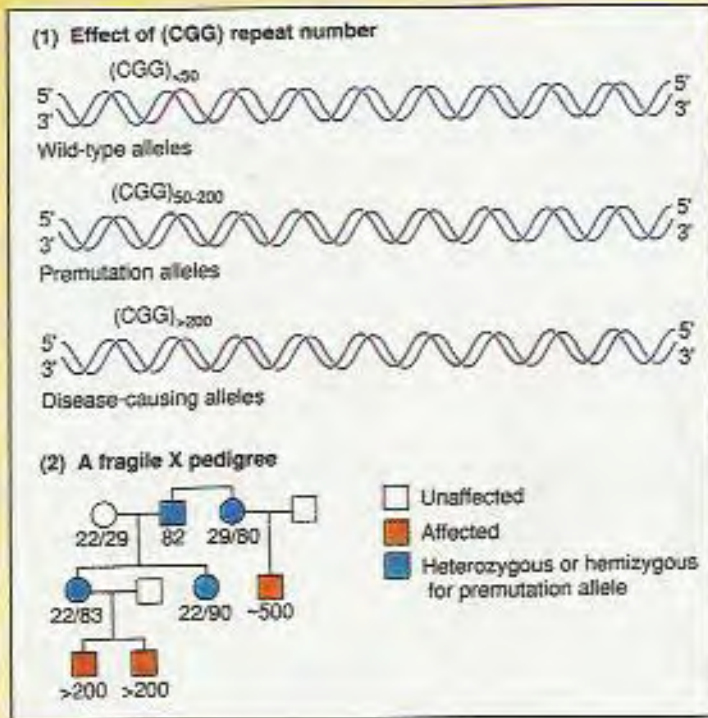
آلية توريث المرض

وإصابة رجل وحفيده

بالمريض.







(شكل ١٣١)

ارتباط حالة الكروموسوم X الهش مع زيادة عدد تكرارات الثلاثية CGG في المادة الوراثية عند طرف الكروموسوم، حيث يكون عدد التكرارات في الحالة السوية اقل من (٥٠)، بينما يزيد العدد عن (٢٠٠) في الحالة المرضية وقد يصل إلى (٤٠٠٠). وفي حالة أن يتراوح العدد بين ٥٠-٢٠٠ توصف الحالة بأنها وسطية أو (قبل طفورية Premutation). في خريطة الأنساب يلاحظ أن المصابين بالحالة المرضية تكون أمهاتهم لديهن حالة قبل طفورية.

(شكل ١٣٢)

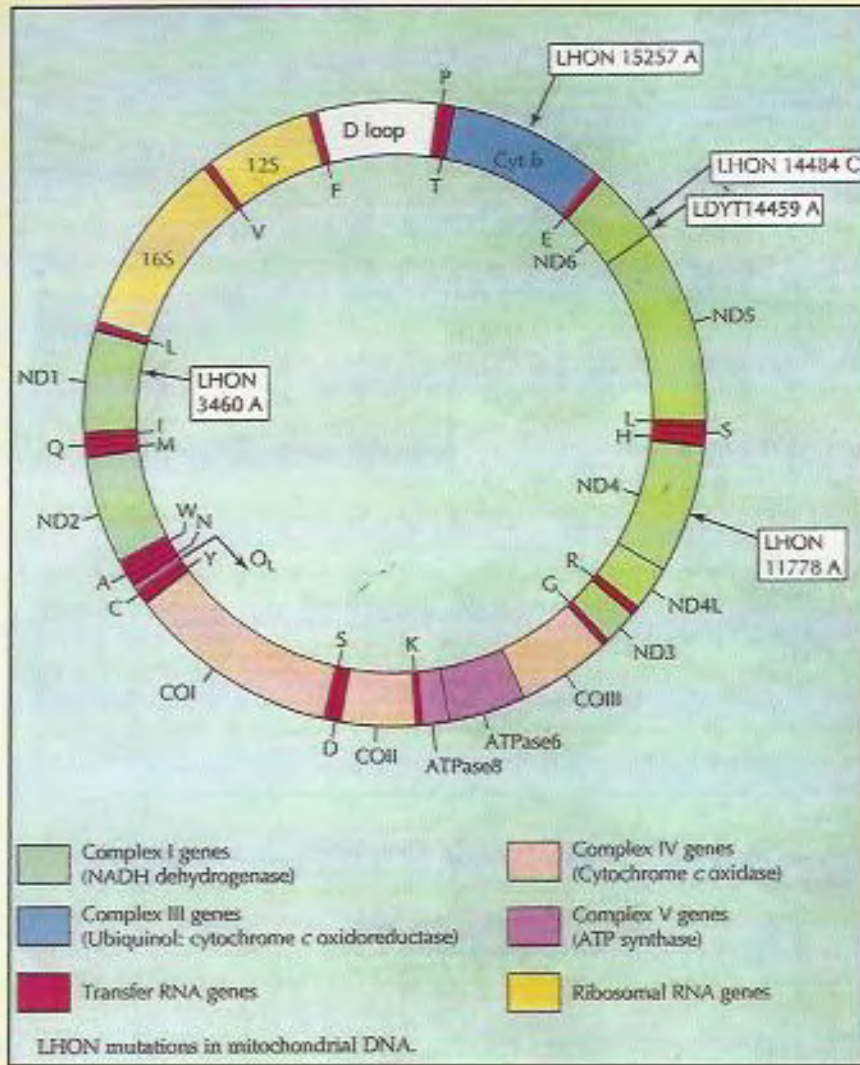
طفل مصاب بالمرض الوراثي Xeroderma Pigmentosum لاحظ أن المنطقة غير المعرضة لأشعة الشمس والواقعة أسفل الذقن تكون الإصابة بها محدودة أو غير موجودة.



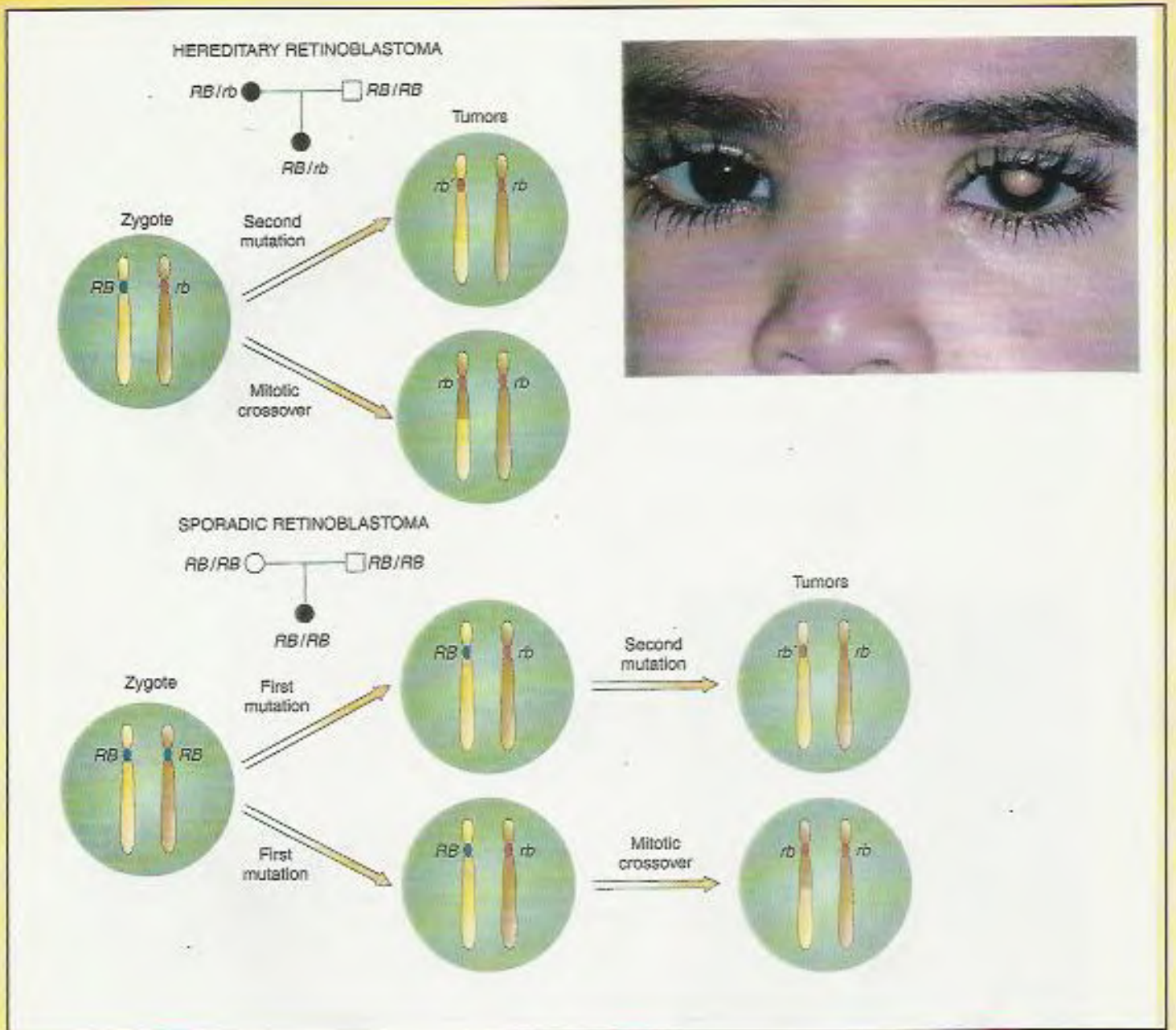
(شكل ١٣٣)

طفل مصاب بالمرض الوراثي Trichothiodystrophy





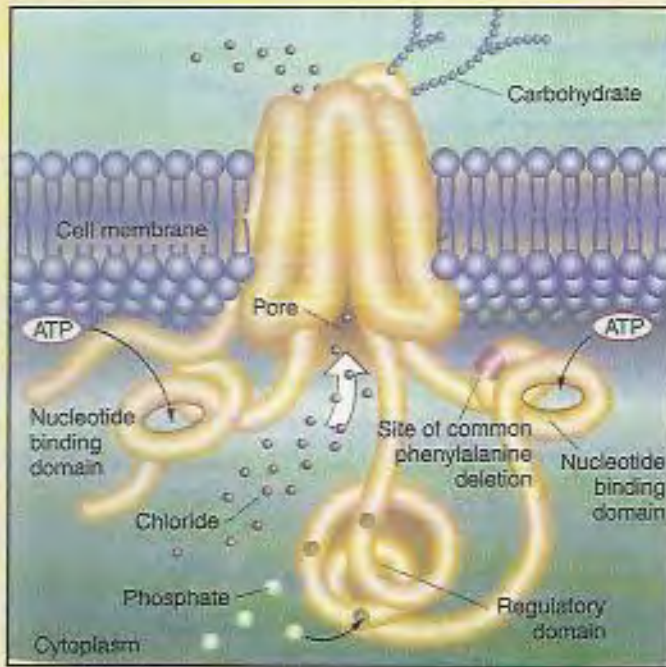
(شكل ١٣٤) رسم للحمض النووي DNA في واحدة من الميتوكوندريا موضعا عليه الطفرات التي تسبب مرض LHON (راجع المتن).



(شكل ١٣٦)

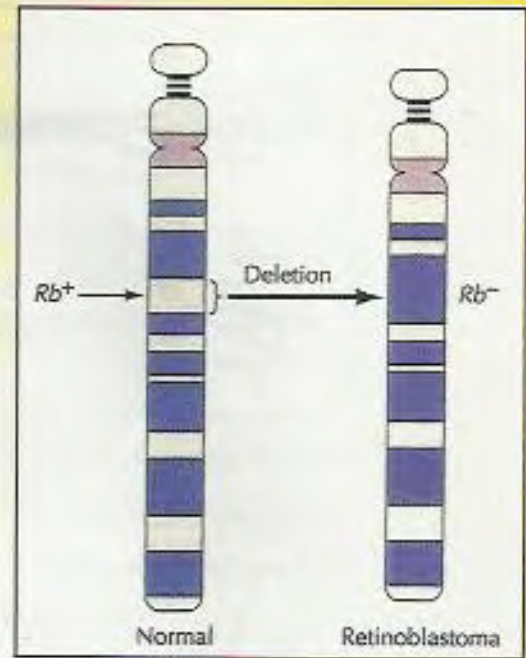
مرض Retinoblastoma : الشكل يوضح صورة وجه طفل إحدى عينيه مصابة بسرطان الشبكية في الرسم الموضح لألية توريث المرض تم الرمز للجين المريض *rb* وللجين السليم *RB* (أنظر المثلث).





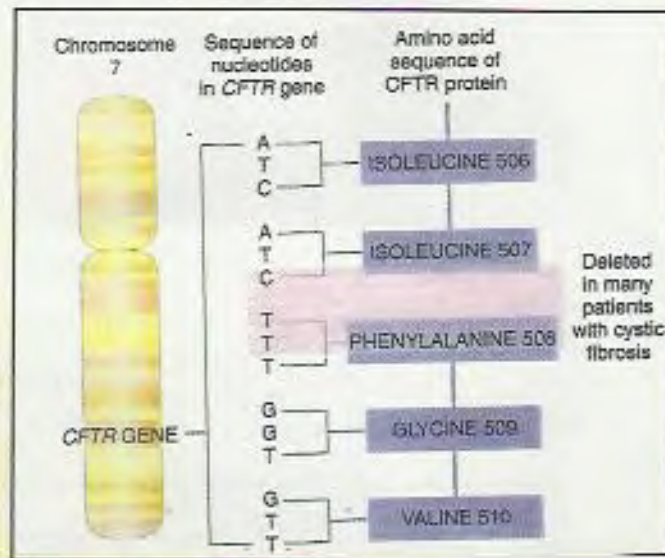
(شكل ١٢٨)

البروتين المكون لمر الكلور في الغشاء الخلوي والذي يسمح في حالته السوية بمرور الكلور إلى خارج الخلية.

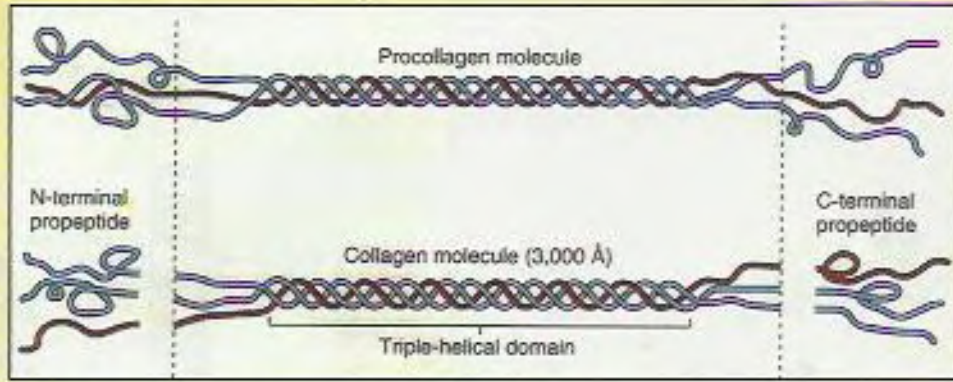


(شكل ١٣٧)

مرض Retinoblastoma في حالة الإصابة يحدث بتر deletion في الكروموسوم رقم (١٣) في الموقع 13q14.



(شكل ١٢٩) بتر deletion في الكروموسوم رقم (٧) يؤدي إلى اضطراب في الشفرات الوراثية، ويستتبع ذلك فقد للحمض الأميني Phenylalanine من سلسلة الأحماض الأمينية المكونة للبروتين.

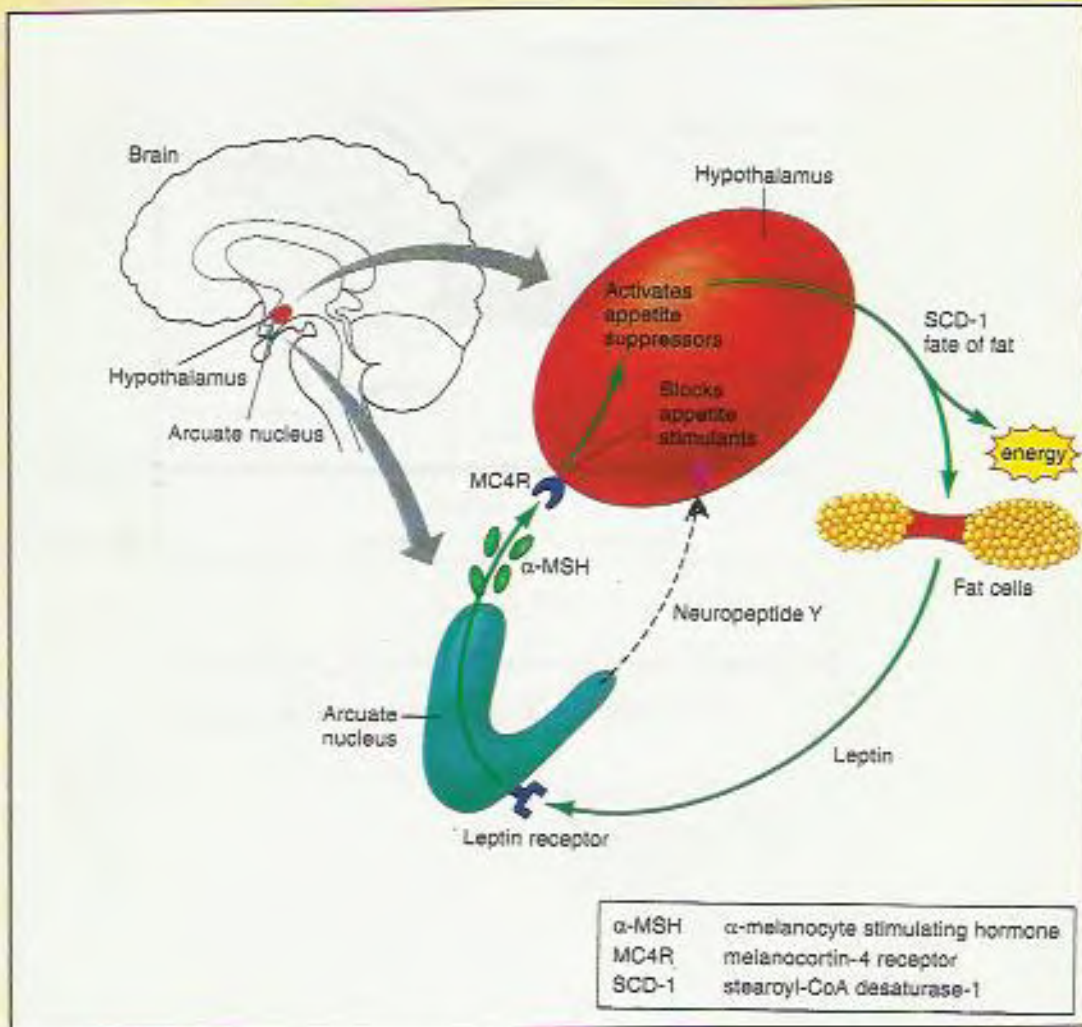


(شكل ١٤٢) جين البروتوكولاجين ( $\alpha 1$ ) يخلق سلسلتين من عديد الببتيد (باللون الأزرق في الرسم) وجين البروكولاجين ( $\alpha 2$ ) يخلق السلسلة الثالثة (باللون الأحمر في الرسم). تحويل البروكولاجين إلى كولاجين - يقوم بالوظيفة المطلوبة - يقتضى بتر الأطراف (أنظر المثلث).



(شكل ١٤٤) طفل مصاب بالعرض الوراثي Ehlers-Danlos-syndrome حيث تتسبب طفرة عدم اقتطاع أطراف جزيئات البروكولاجين (trimming of the procollagen) في أن يصبح الجلد قابلاً للإمتداد بشكل كبير كما يتضح من الصورة.

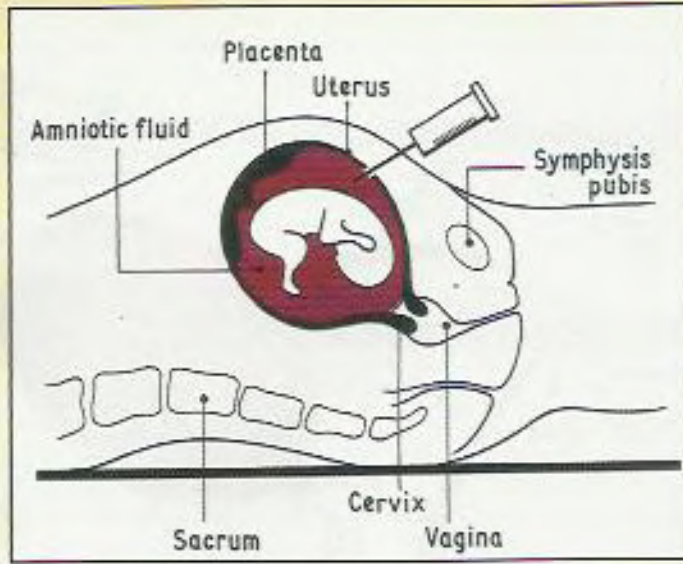




(شكل ١٤٨) آلية تحكم الجينات في وزن الجسم (راجع المتن).

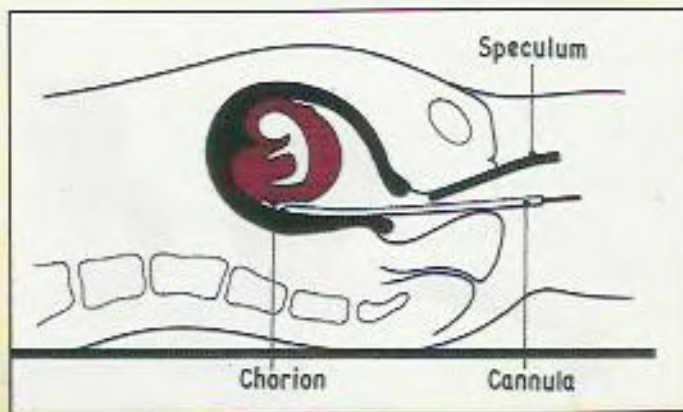
(شكل ١٤٩) طفلان مصابان  
بالشيخوخة المبكرة يعرفان باسم  
Luciano brothers





(شكل ١٥٢)

أخذ عينة من السائل الأمنيوسي المحيط بالجنين عن طريق حقنة في جدار بطن الأم .Amniocentesis.



(شكل ١٥٣)

أخذ عينة من غشاء الكوريون المحيط بالجنين وهو في فترة مبكرة Chorionic Villus Sampling.